ESPIROCICLOHEPTANOS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA RHO (ROCK)

Campo de la Invención

La presente invención se refiere, en general, a espirocicloheptanos novedosos y a sus análogos, que son inhibidores de las cinasas Rho, a composiciones que los contienen y a métodos de uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a la actividad anómala de la cinasa Rho.

Antecedentes de la Invención

La cinasa Rho (ROCK, por sus siglas en inglés) es miembro de la familia de proteína cinasa serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de fijación a GTP (proteína G) que cumple una función clave en las múltiples vías de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de manera ubicua en los tejidos. La vía de señalización de RhoA/ROCK participa en varias funciones celulares, tales como organización ACTIN®, adhesión celular, migración celular y citocinesis (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También participa directamente en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Luego de la activación de su receptor, se activa RhoA y, a su vez, activa

ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de fijación a miosina de la fosfatasa de cadena liviana de la miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y produce la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión arterial, lo cual genera hipertensión.

Existen numerosas pruebas en la literatura que indican que la vía de señalización de Rho A/ROCK cumple una función importante en la transducción de señal iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa T. et al., *Hypertension*, 35, 313, -318 2000), urotensina II (Sauzeau V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores participan en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

Otros estudios de la literatura, algunos de los cuales utilizan los inhibidores de ROCK conocidos fasudil (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389:990-994 (1997)) también ilustran la relación entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión y actividad de ROCK es elevada en las ratas

espontáneamente hipertensas, lo cual sugiere una relación con el desarrollo de la hipertensión en estos animales (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). Se demostró que el inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, *ibid.*) disminuye considerablemente la presión arterial en tres modelos de hipertensión de ratas, que incluyen los modelos de ratas espontáneamente hipertensas, ratas hipertensas con insuficiencia renal y ratas hipertensas sensibles a la sal de acetato desoxicortisona, a la vez que solo tiene efectos secundarios en la presión arterial en las ratas de control. Esto refuerza la relación entre ROCK y la hipertensión.

Otros estudios sugieren una relación entre ROCK y la ateroesclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de neoíntima después de la lesión del globo en arterias femorales porcinas (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de neoíntima en ratas (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se demostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudil redujo progresivamente la estenosis coronaria y promovió la regresión de la remodelación constrictiva coronaria (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

Otras investigaciones sugieren que un inhibidor de ROCK sería de utilidad para el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de apoplejía de rata, se demostró que fasudil redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). Se demostró que el inhibidor de ROCK Y-27632 mejora la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva en las ratas Dahl sensibles a la sal (Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

Otros estudios clínicos o en animales han demostrado la participación de ROCK en otras enfermedades, que incluyen vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/revascularización (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la vía de señalización de RhoA/ROCK permite la formación

de múltiples lamelipodios competitivos que interrumpen la migración productiva de los monocitos (Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de moléculas pequeñas de la Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a que la migración de las células del sistema inmunitario depende de la vía de señalización de RhoA/ROCK, se podría prever que la inhibición de la cinasa Rho también proporcionaría beneficios contra enfermedades como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios antes mencionados respaldan la existencia de una relación entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares, que incluyen hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, apoplejía, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/revascularización, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedades renales y disfunción eréctil. Debido al efecto demostrado de ROCK en el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican la hiperactividad del músculo liso, que incluyen asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la cinasa Rho se ha indicado como objetivo farmacológico para el tratamiento

de otras enfermedades, que incluyen hiperreactividad e inflamación de las vías aéreas (Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), además de trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, apoplejía y dolor neuropático (Mueller, B.K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

Aún existe la necesidad médica no satisfecha de obtener nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Apoplejía y Cardiopatías de la American Heart Association (Divulgación, 125:e2-e220 (2012)), se informó que las enfermedades cardiovasculares representaban el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos de América, y las cardiopatías coronarias representaban ~1 de cada 6 muertes en los Estados Unidos de América. Con respecto a estos números, se descubrió que el ~33,5 % de la población adulta estadounidense era hipertensa, y se calculó que en 2010 ~6,6 millones de adultos estadounidenses padecerían insuficiencia cardíaca. Por lo

tanto, a pesar de la cantidad de medicamentos disponibles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (CVD), que incluyen diuréticos, betabloqueantes, inhibidores enzimáticos convertidores de la angiotensina, bloqueadores de la angiotensina y bloqueadores del canal de calcio, aún hay un escaso control de las CVD o estas son resistentes a los medicamentos actuales en muchos pacientes.

Si bien se están investigando muchos informes sobre inhibidores de ROCK (véase, por ejemplo, US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1 y Hu, E. et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 9:715-736 (2005)), fasudil es el único inhibidor de ROCK que se comercializa actualmente. Se aprobó una formulación i.v. en Japón para el tratamiento del vasoespasmo cerebral. Aún es necesario obtener nuevos productos terapéuticos, que incluyen inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona espirocicloheptanos novedosos, sus análogos, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las cinasas Rho.

La presente invención también proporciona procesos

e intermediarios para elaborar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a la actividad anómala de ROCK.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad anómala de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento un compuesto de la presente invención, como se describió anteriormente. Los ejemplos de estas enfermedades que se pueden tratar incluyen, por ejemplo, hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, apoplejía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasmo

coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/revascularización, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades que implican la hiperreactividad del músculo liso que incluyen asma, disfunción eréctil y glaucoma, que comprende administrarle a un paciente que necesita el tratamiento un compuesto de la presente invención, como se describió anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por la cinasa Rho, que incluyen enfermedades fibróticas, enfermedades oncológicas, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, apoplejía, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria; el método comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento un compuesto de la presente invención, como se describió anteriormente.

En otros aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antes mencionados, los procesos para prepararlos y los intermediarios que se usan en estos procesos.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente

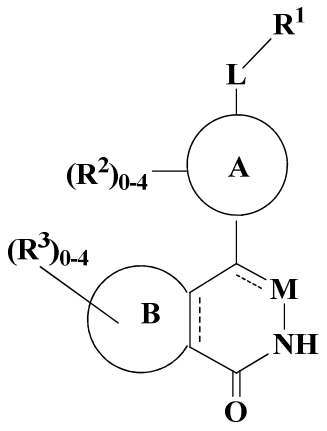
invención o en combinación con uno o más, preferentemente dos, de otros agentes.

Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

Descripción Detallada de la Invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona, *entre otros*, compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

El anillo A es un carbociclo espiro bicíclico de 5 a 9 elementos;

El anillo B se selecciona de carbociclo C_{5-6} y heterociclo de 5 a 6 elementos;

----- es un enlace opcional;

M está ausente o se selecciona de N y CR^{10};

L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, -

$OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y

heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, -$(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y -$(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4

heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$ y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-7}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)$heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$-alquilo, $-(CH_2)_n-C(O)O$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$-carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$alquilo, $-(CH_2)_n$ SO_2carbociclo, $-(CH_2)_n-$

SO_2heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alquilen-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3,

OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C1-4)$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

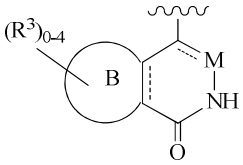
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

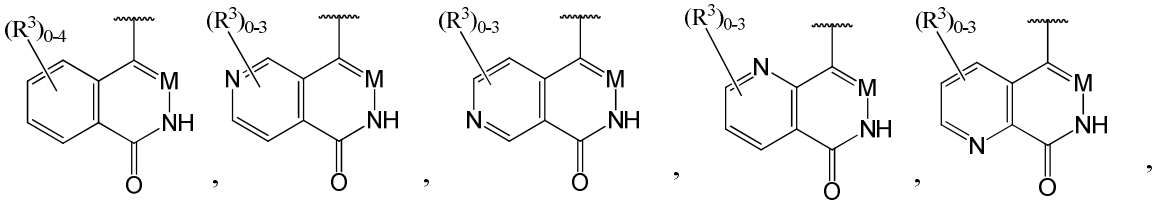
De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, el anillo A corresponde a un carbociclo

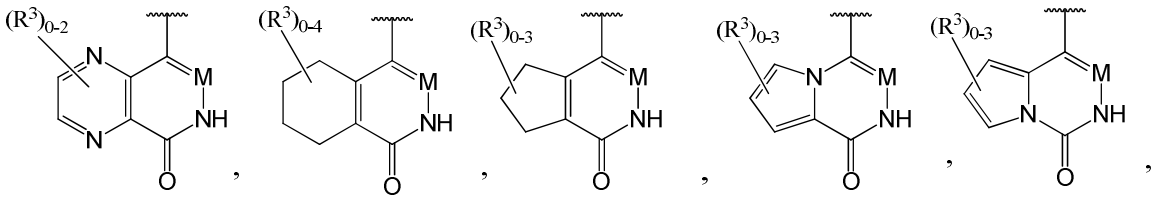
espiro bicíclico de 7 elementos, es decir, un espiro[3.3]heptan-2ilo.

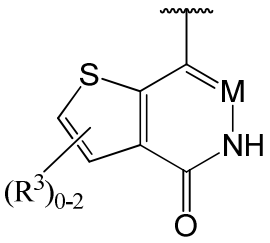
De acuerdo con otra modalidad particular de la presente invención, el anillo B corresponde a un carbociclo o heterociclo de 6 elementos; carbociclo o heterociclo opcionalmente no sustituidos de 6 elementos. En general, el anillo B se selecciona de modo que la siguiente estructura



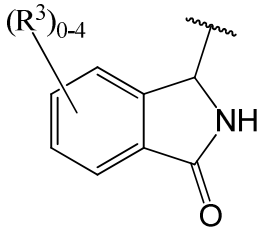
se seleccione de:







, y



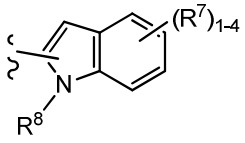
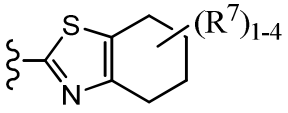
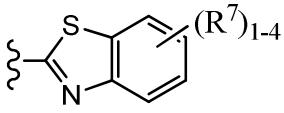
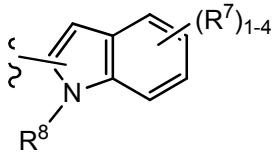
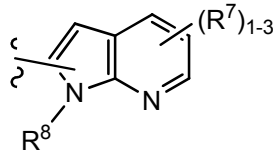
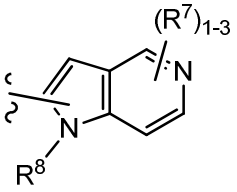
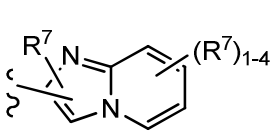
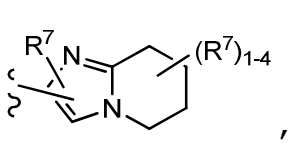
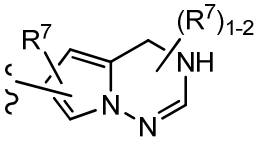
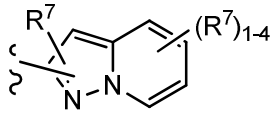
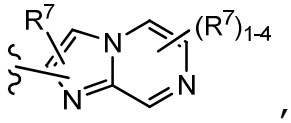
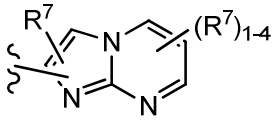
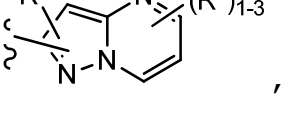
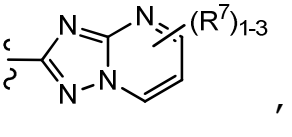
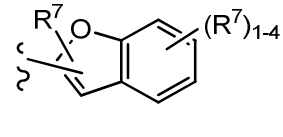
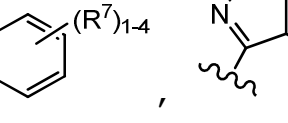
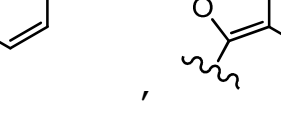
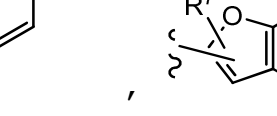
.

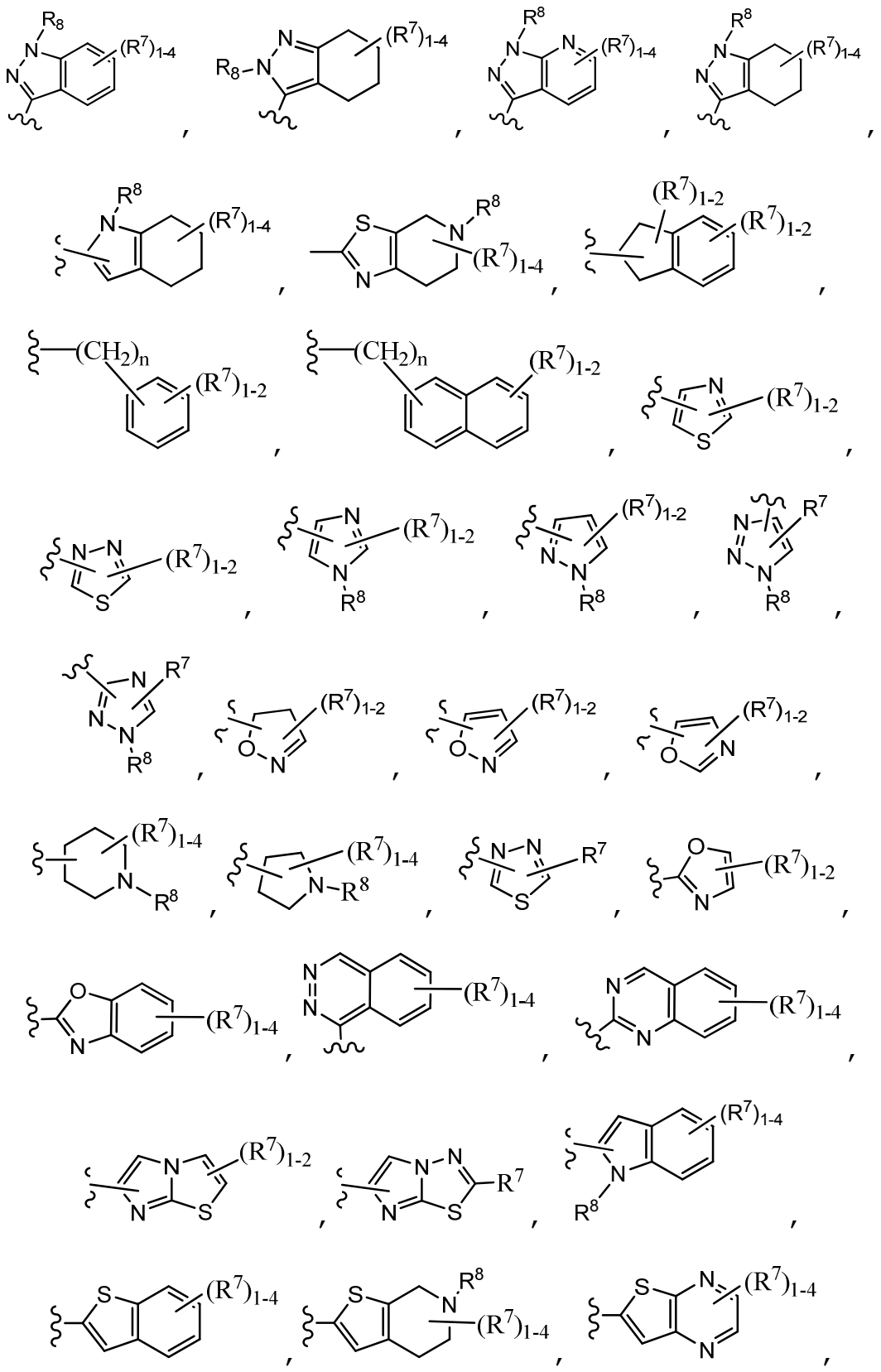
De acuerdo con otra modalidad particular de la presente invención, M es una porción N.

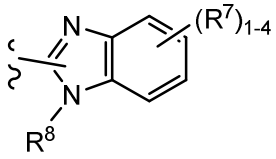
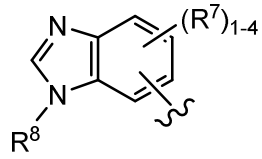
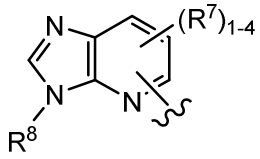
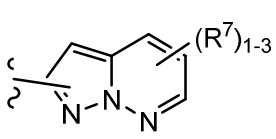
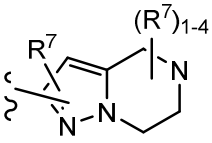
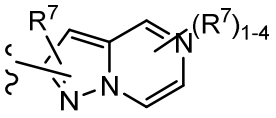
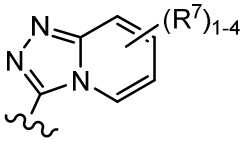
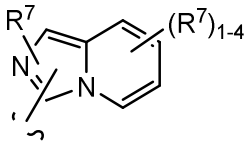
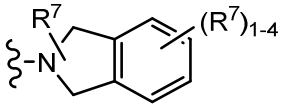
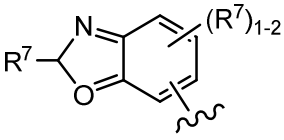
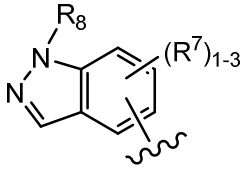
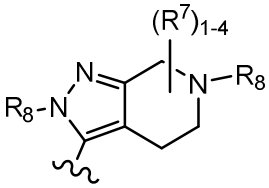
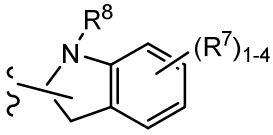
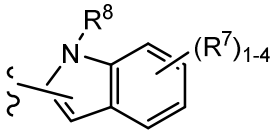
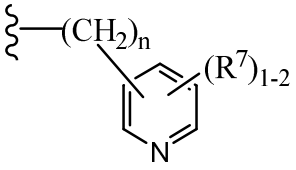
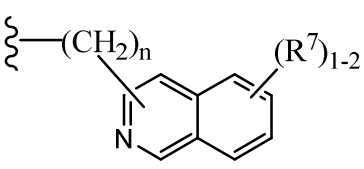
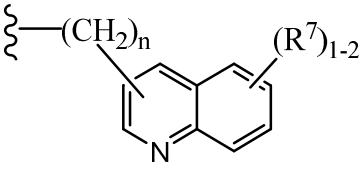
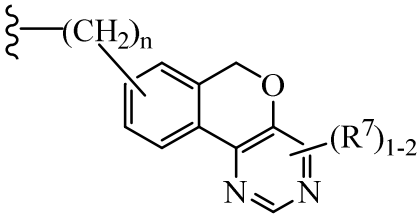
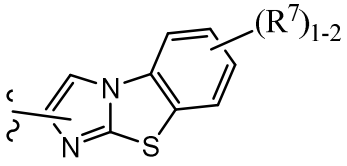
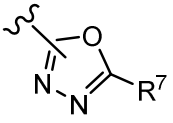
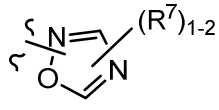
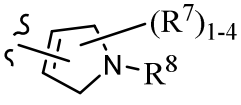
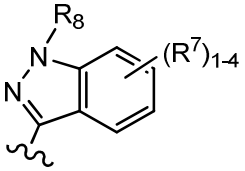
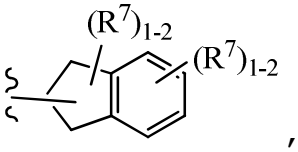
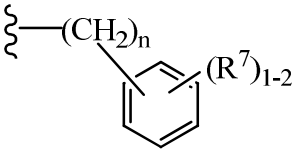
De acuerdo con otra modalidad particular de la presente invención, L se selecciona de -OC(O)-, -NR^{6}C(O)- y -

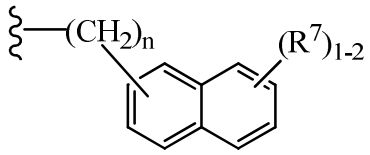
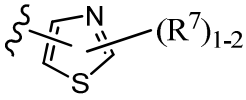
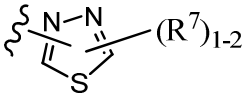
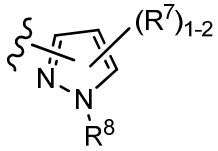
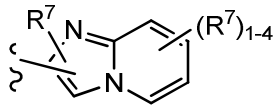
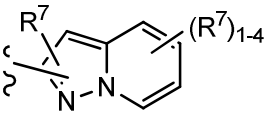
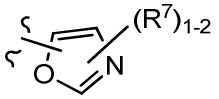
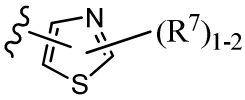
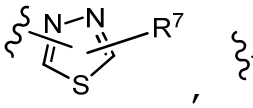
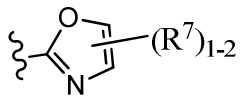
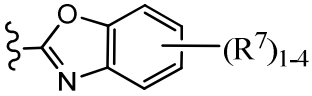
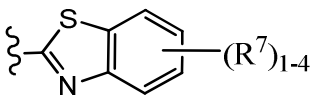
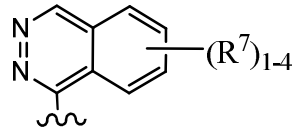
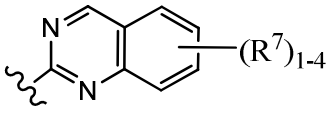
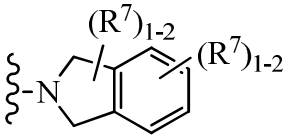
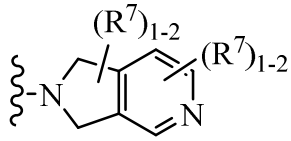
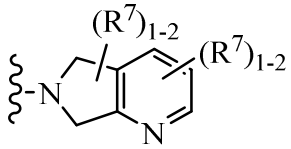
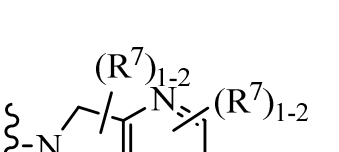
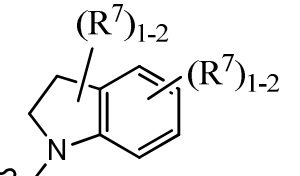
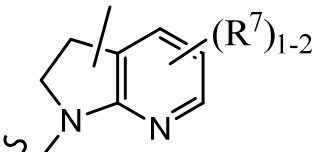
NR^6-, y en general, de $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$.

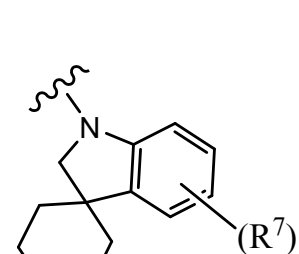
De acuerdo con otra modalidad particular de la presente invención, R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 elementos, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7. En general, R^1 se selecciona de NR^5R^5 o heteroarilo sustituido con 1-4 R^7, en particular, heterociclo de 5 a 10 elementos sustituido con 1-4 R_7. Por ejemplo, R^1 se puede seleccionar de

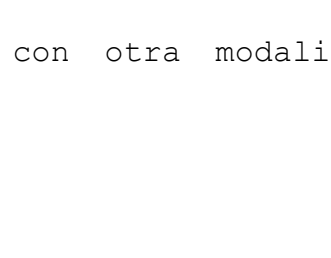






















,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y,

, en general, de:

,

,

,

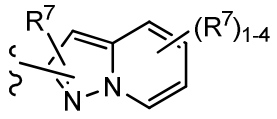
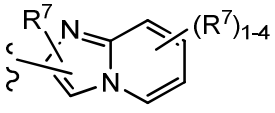























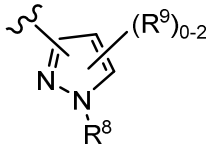


De acuerdo con otra modalidad particular de la

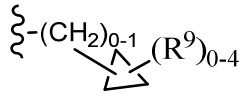
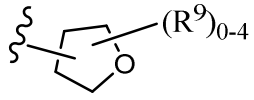
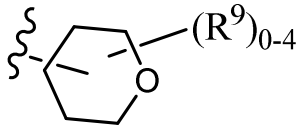
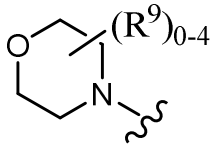
presente invención, R^1 se selecciona de

 y  .

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, R^6 se selecciona de H y alquilo C_{1-4} y es, en general, H.

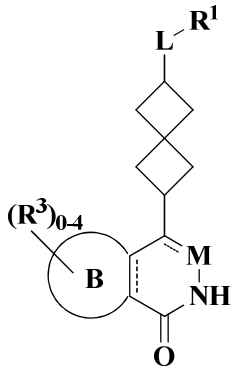
De acuerdo con otra modalidad adicional de la presente invención, R^7 se selecciona de H, =O, halógeno, F, Cl, Br, CN; OH, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo o de  .

En general, R^7 se selecciona de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3 y $-NR^8R^8$.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, R^8 se selecciona independientemente de H, CF_3, CD_3, CH_3, $C(CH_3)_3$,  ,  y  , o alternativamente, R^8 y R^8 se toman juntos para formar  .

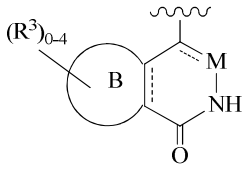
De acuerdo con otra modalidad adicional de la presente invención, R^9 se selecciona independientemente de F, Cl, OH, NO_2, CHF_2, $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3, CH_3, Oalquilo C_{1-4}, SO_2NH_2 y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4}. Alternativamente, R^9 se puede seleccionar de CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C1-4, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NH_2$ y un heterociclo de 4 a 10 elementos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (II):

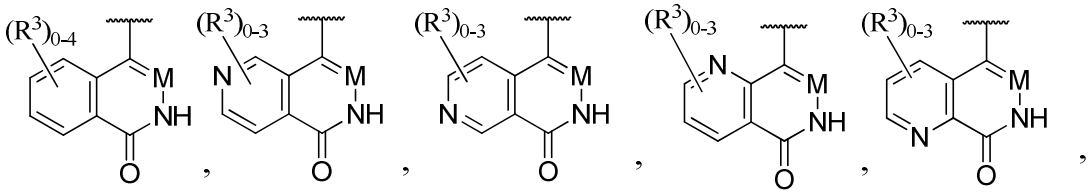


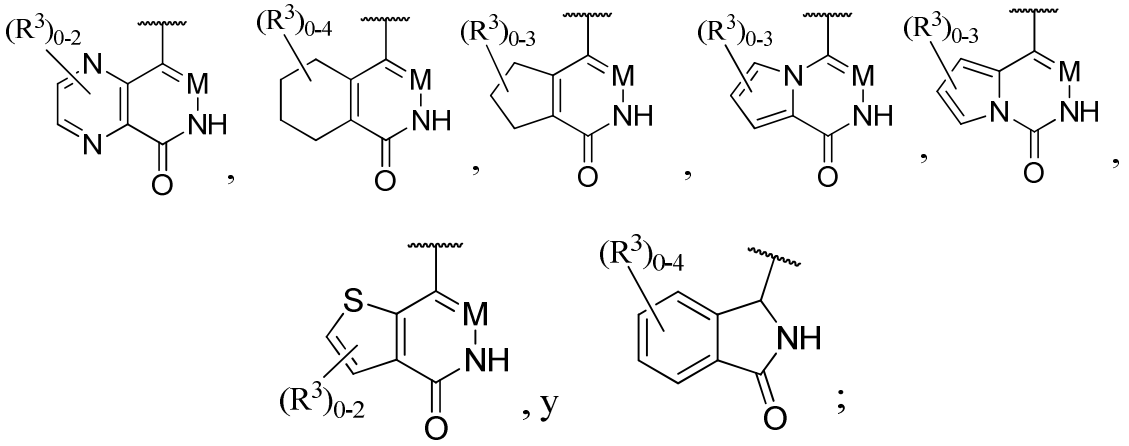
(II)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:



se selecciona de:





M se selecciona de N y CR^{10};

L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(alquilo C_{1-4}), $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, $CH_2O(\text{alquilo } C_{1-4})$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar uno de 4 a

15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$ y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo,

alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)carbociclo, $-(CH_2)_n$-C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)O alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)O-carbociclo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-heterociclo, $-(CH_2)_n$-SO_2alquilo, $-(CH_2)_n$ SO_2carbociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$,

CO_2(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

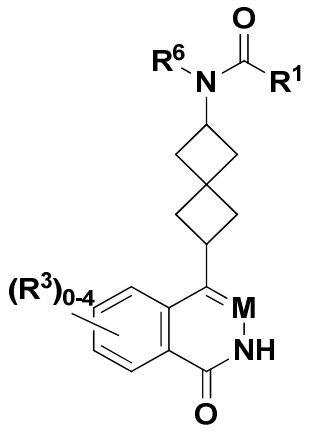
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (III):



(III)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 elementos, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7.

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de

carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(O)$alquilo C_{1-4}, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-$ heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente

de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y CONHR^c, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

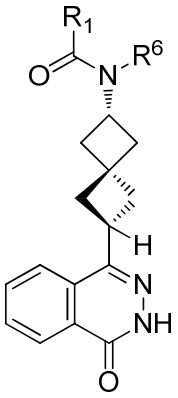
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron

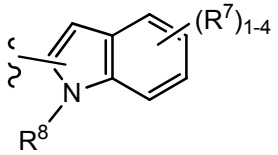
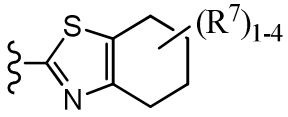
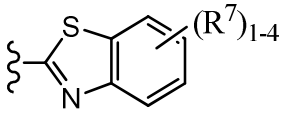
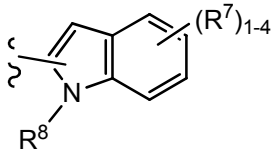
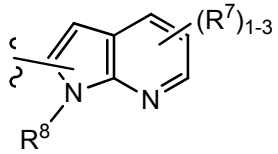
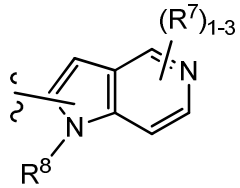
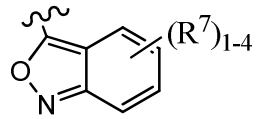
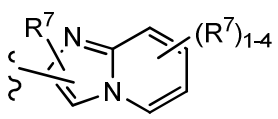
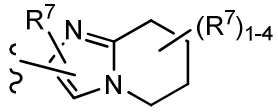
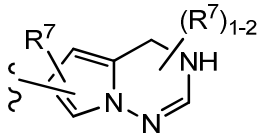
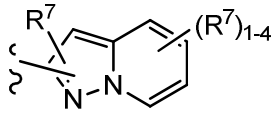
anteriormente en la Fórmula (II).

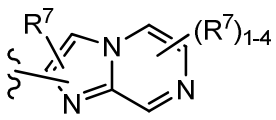
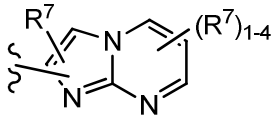
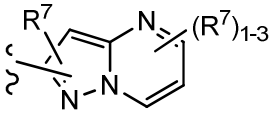
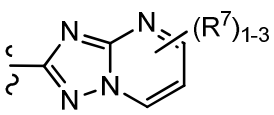
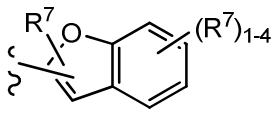
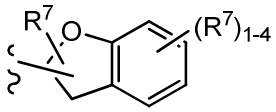
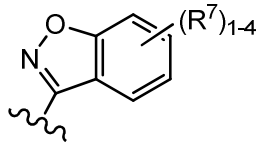
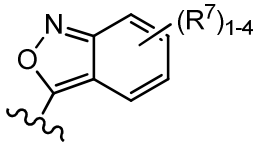
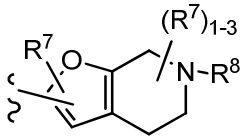
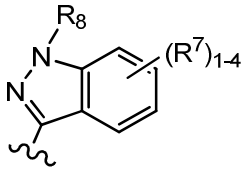
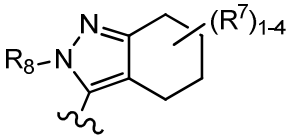
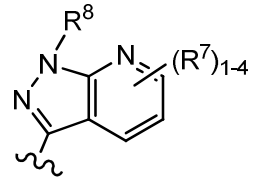
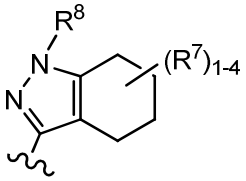
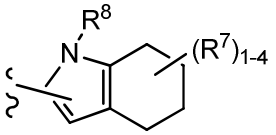
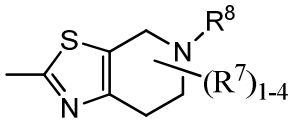
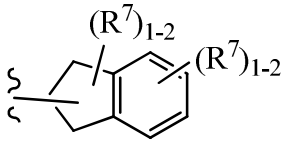
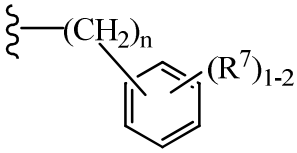
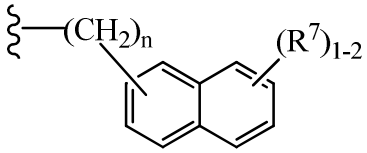
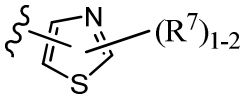
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IV):

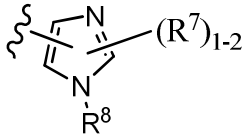
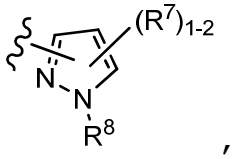
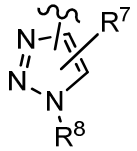
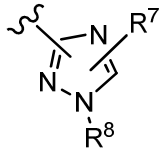
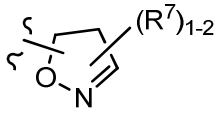
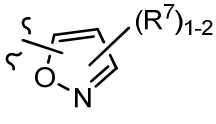
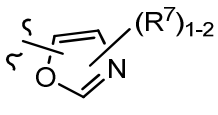
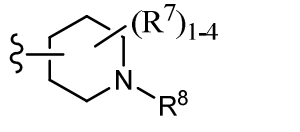
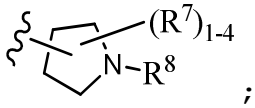


(IV)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un

heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_n$heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

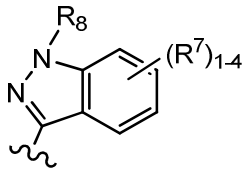
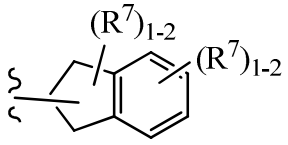
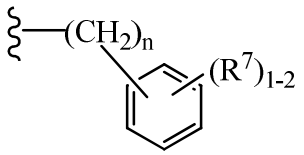
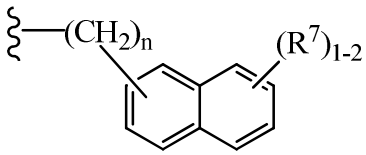
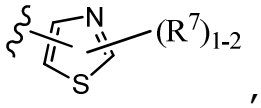
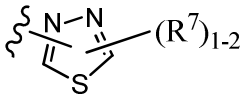
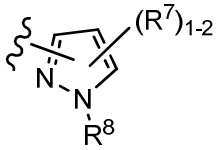
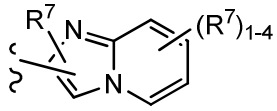
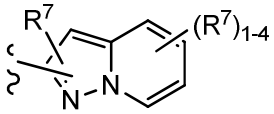
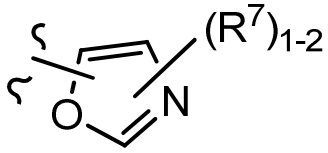
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4- a 10- elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo $C_{1-4})_2$ y -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}): y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (II).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de

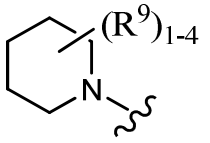
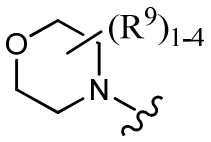
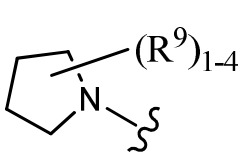
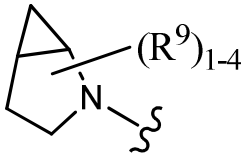
los mismos, en donde

R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NR^8R^8$, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un

heterociclo seleccionado de  ,  ,  y  ;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, OH, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CH_2)_nNR^aR^a$ y un -heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}) y alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4});

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$ y -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}); y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IV).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros,

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R^1 es NR^5R^5;

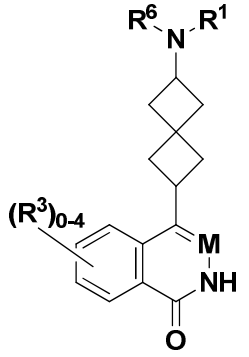
R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3 y $-NR^8R^8$;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (V):



(V)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^1 es heteroarilo sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C1-4), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), -

$O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$- heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C1-4, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en:

N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

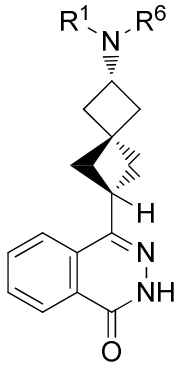
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

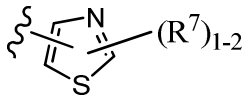
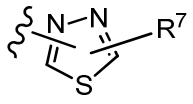
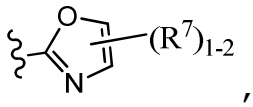
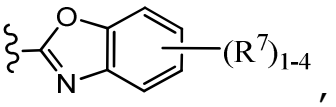
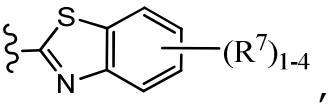
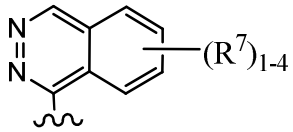
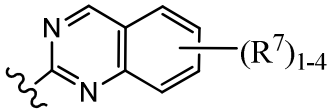
otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (II).

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VI):



(VI)

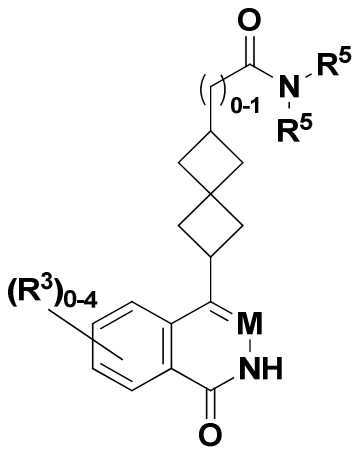
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

R^6 es H; y

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C1-4, CN, OH, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9.

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VII):



(VII)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ $C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$- heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2,

N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

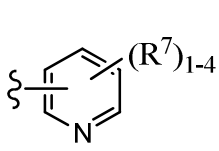
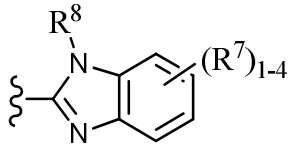
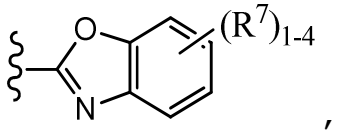
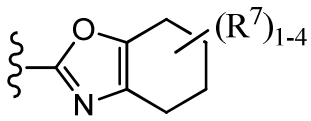
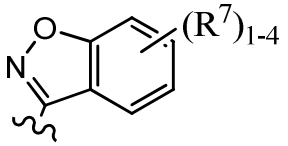
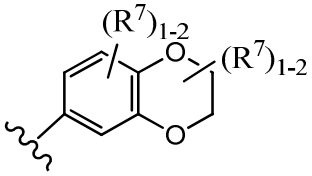
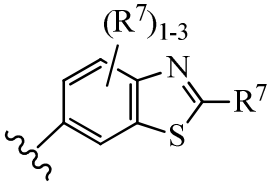
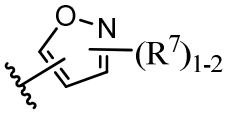
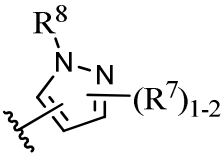
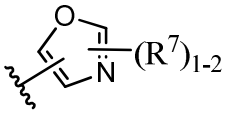
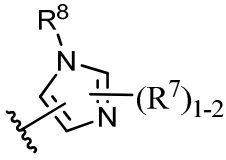
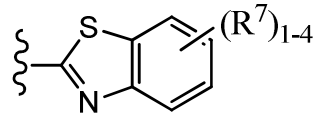
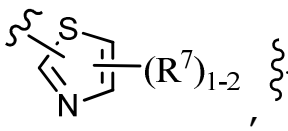
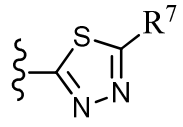
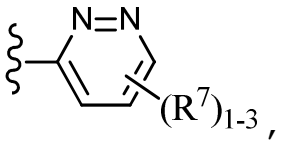
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (II).

En otro aspecto, la presente invención proporciona

compuestos de la Fórmula (VII) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M es N;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-carbociclo C3-10, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos seleccionados de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ,

en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo se sustituyen con 1-4 R^7.

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente

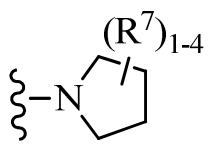
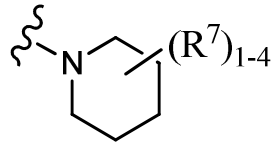
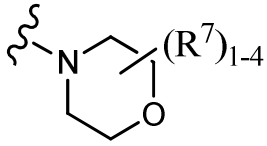
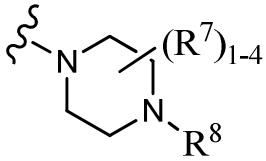
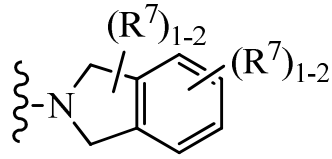
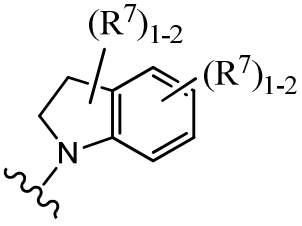
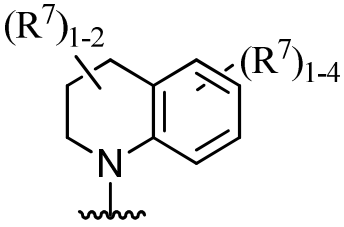
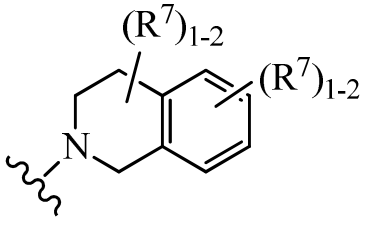
de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9; y;

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (V).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VII) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M es N;

R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de


,

,

,

,

,

,

y

;

R^7, en cada caso, se selecciona

independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-CH_2NH_2$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

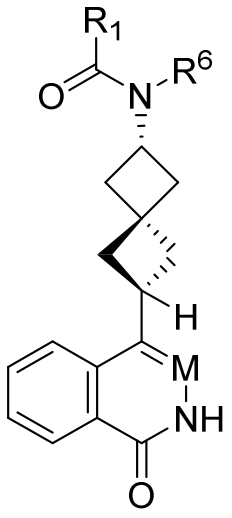
R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NH_2$ y heterociclo de 4 a 10 elementos; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (VII).

En otro aspecto, la presente invención

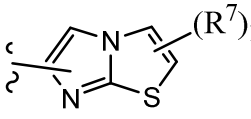
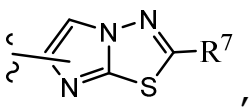
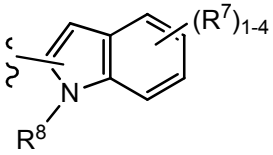
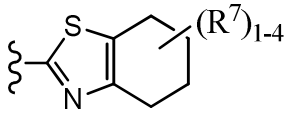
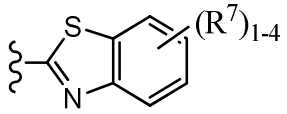
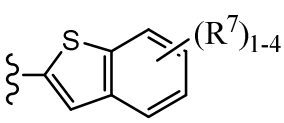
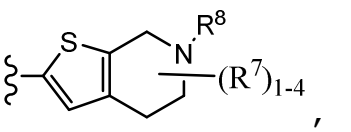
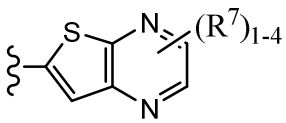
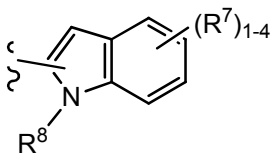
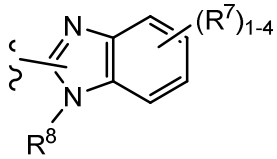
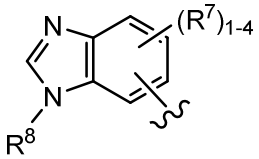
proporciona compuestos de la Fórmula (VIII)

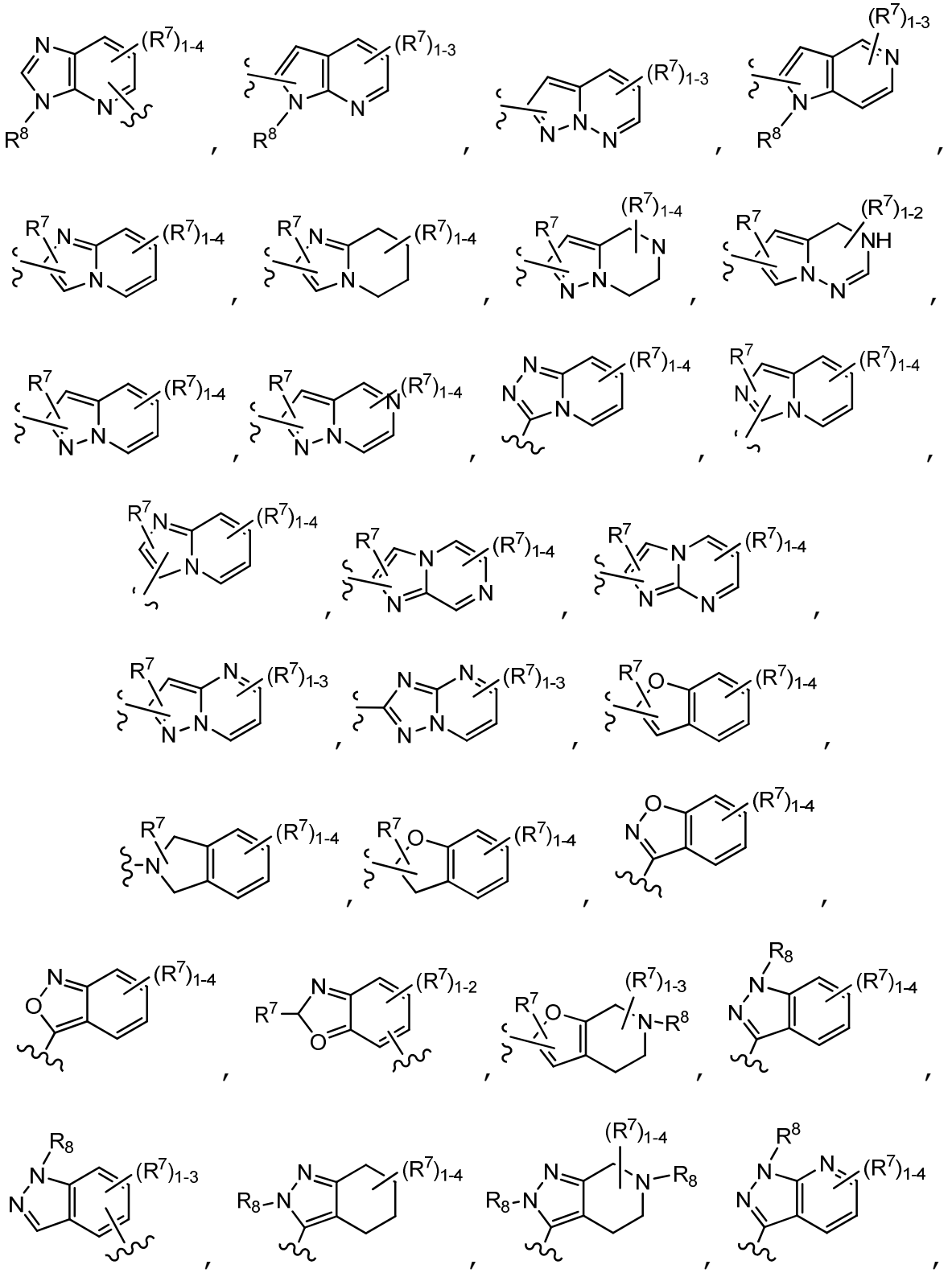


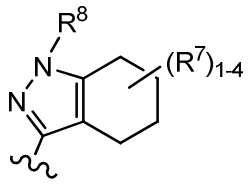
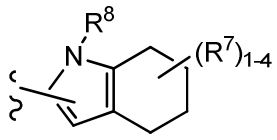
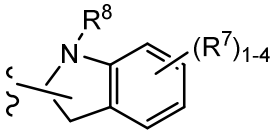
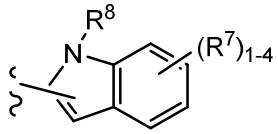
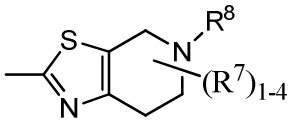
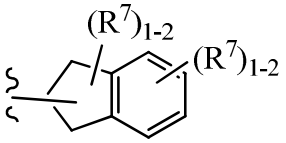
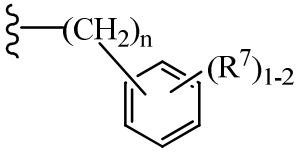
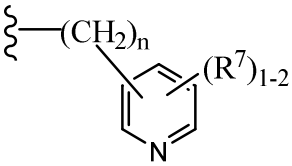
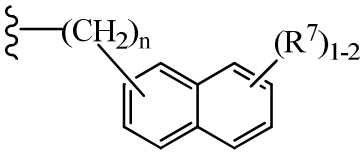
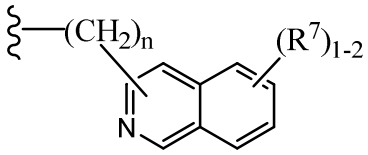
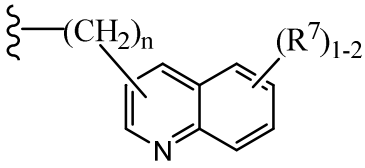
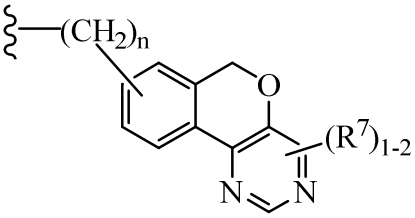
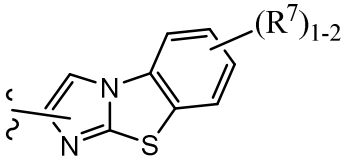
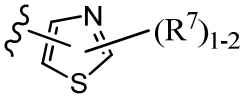
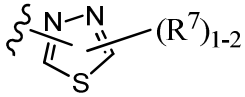
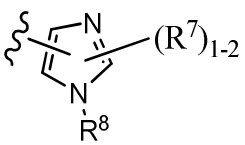
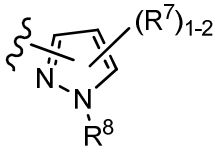
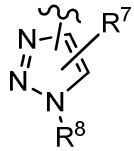
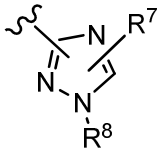
(VIII)

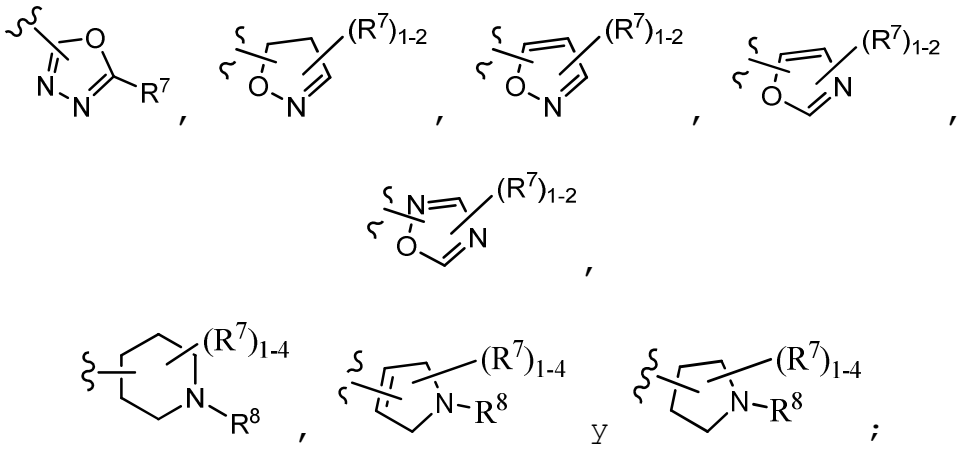
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M se selecciona de N y CH;

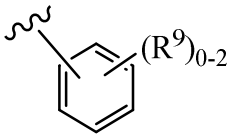
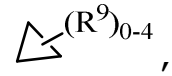
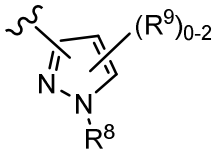
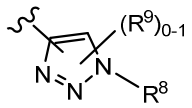
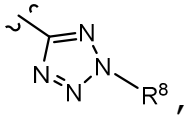
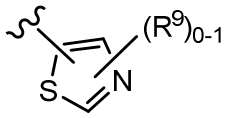
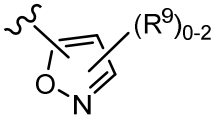
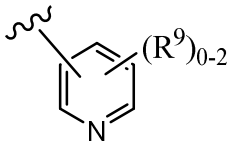
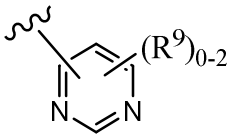
R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



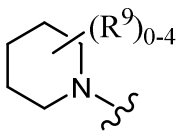
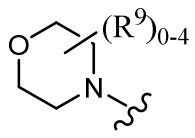

,

,

,

.

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

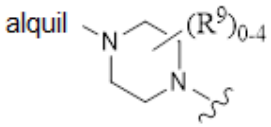


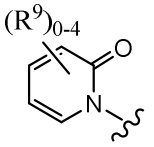
R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_{1-2}NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, S(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O, and $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituye con 0-4 R^9, y en donde el carbociclo se selecciona de

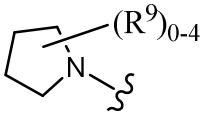

y  , y en donde el heterociclo se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ,

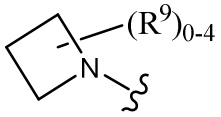
R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $-(CH_2)_n$-NHC(O) alquilo C_{1-4}, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-arilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

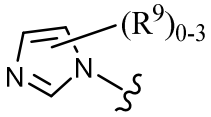
alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de  ,  ,

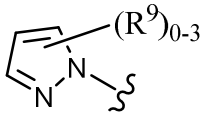


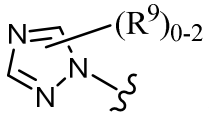
,


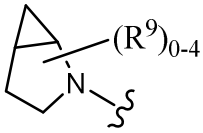
,


,


,


,


,


y


;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_n$heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$ carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4- a 10- elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}),

-CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$ y -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

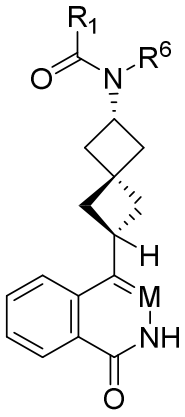
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VIII)



(VIII)

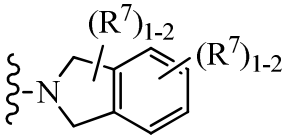
o estereoisómeros, tautómeros, sales

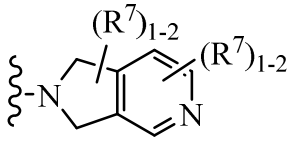
farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

M se selecciona de N y CH;

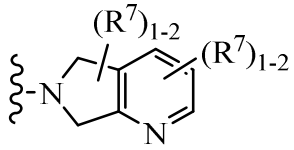
R^1 es NR^5R^5;

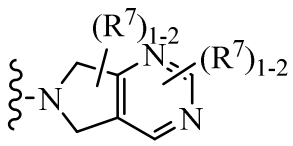
R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de

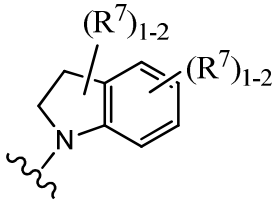


,


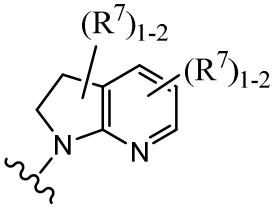
,

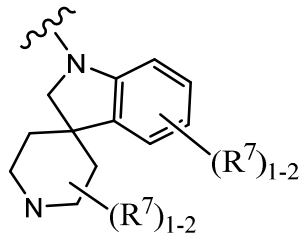


,


,.


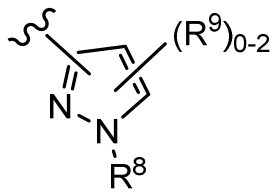
,



y


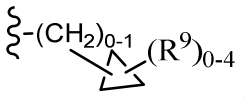
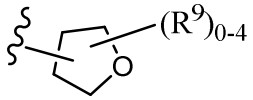
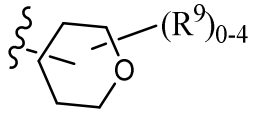
;

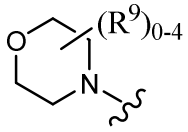
R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n-$ heterociclo seleccionado de



;

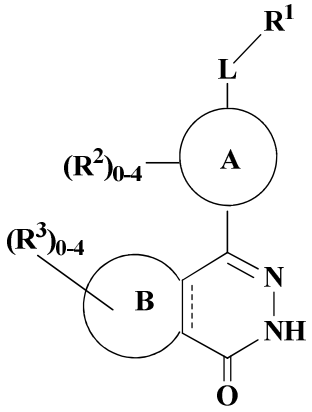
R^8, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, CF_3, CD_3, CH_3, $C(CH_3)_3$,  ,  y  ;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman juntos para formar  ; y

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, OH, NO_2, CHF_2, $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3, CH_3, Oalquilo C_{1-4}, SO_2NH_2 y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (Ia):



(Ia)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

El anillo A es un carbociclo espiro bicíclico de 5 a 9 elementos;

El anillo B se selecciona de carbociclo C5-6 y heterociclo de 5 a 6 elementos;

----- es un enlace opcional;

L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -

$CONH(alquilo\ C_{1-4})$, $-CON(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(alquilo\ C_{1-4})$, $-NHCO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, $CH_2O(alquilo\ C_{1-4})$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, $CH_2O(alquilo\ C_{1-4})$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo,

carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$ y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-7}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$carbociclo, $-(CH_2)_n-$

C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$-carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$alquilo, $-(CH_2)_n$ SO_2carbociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo

se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

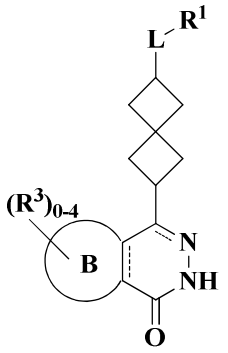
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente

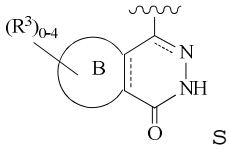
de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIa):

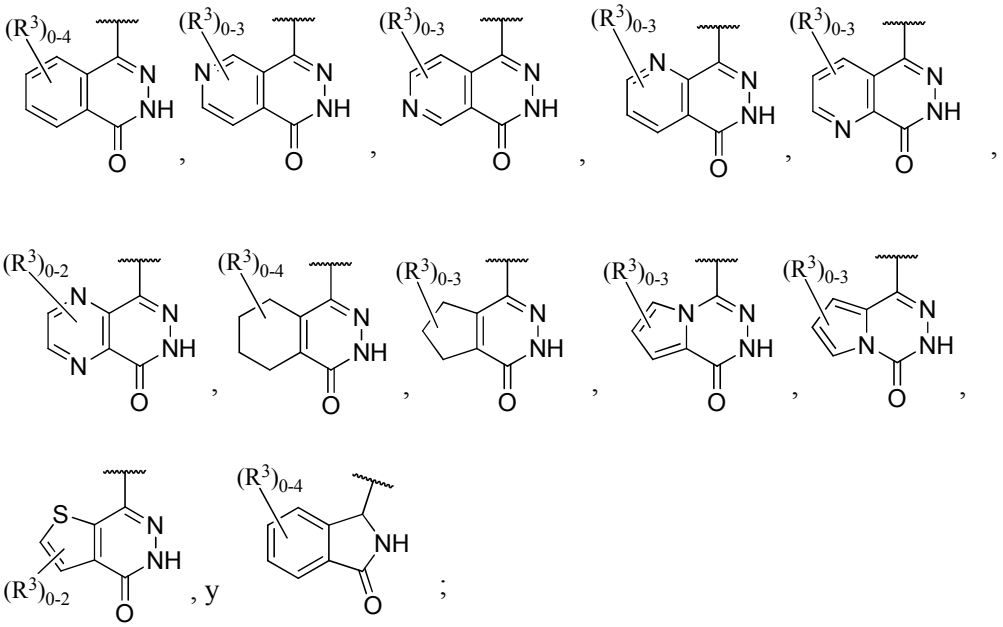


(IIa)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:



se selecciona de:



L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, -

$OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y

heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, -$(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y -$(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4

heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$ y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)$heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$-carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$alquilo, $-(CH_2)_n\ SO_2$carbociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociclo, $-(CH_2)_n-$

$SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona

independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

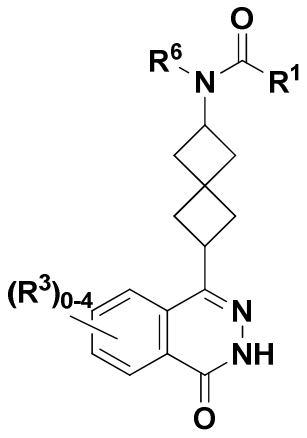
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona

independientemente de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CH_2)_n$-carbociclo C3-10 y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 elementos, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7.

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente

de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-$ heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente

de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (II).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIa) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R^1 es NR^5R^5;

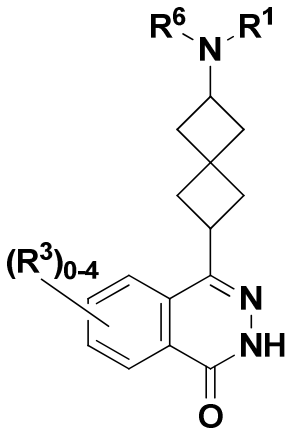
R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3 y $-NR^8R^8$;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IIIa).

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (Va):



(Va)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^1 es heteroarilo sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -

$NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$- heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$,

CO_2(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo

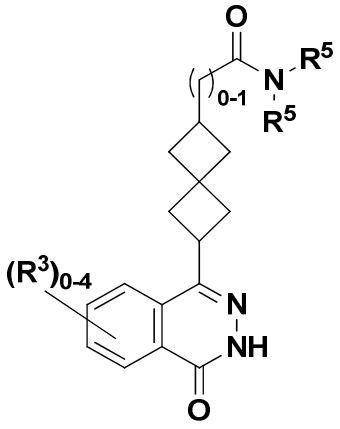
C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (II).

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VIIa):



(VIIa)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-$ heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente

de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

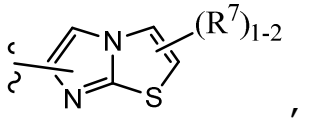
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

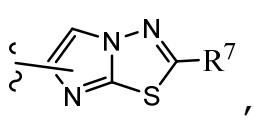
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

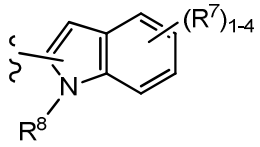
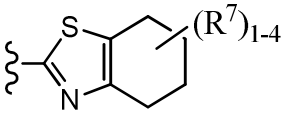
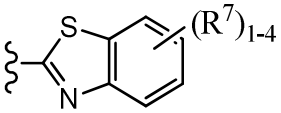
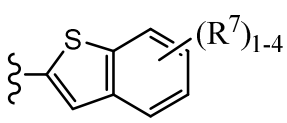
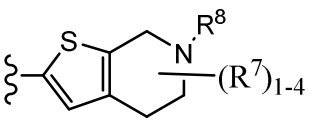
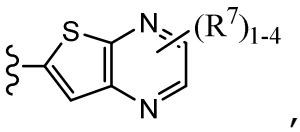
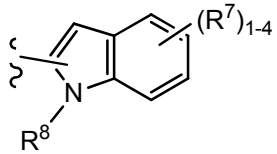
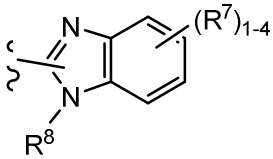
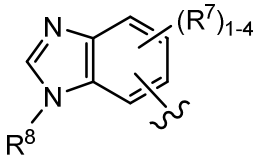
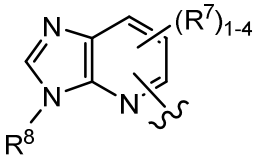
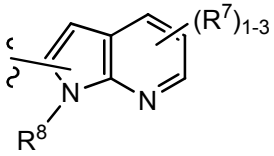
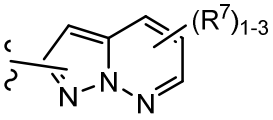
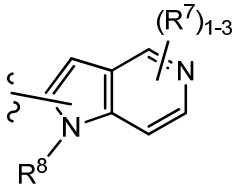
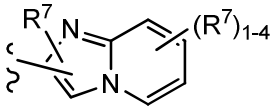
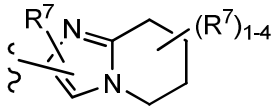
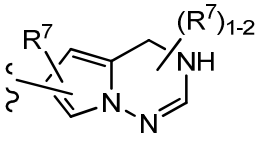
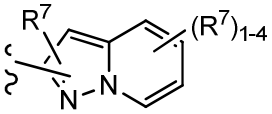
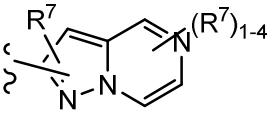
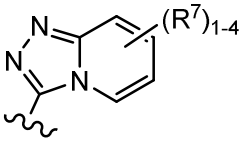
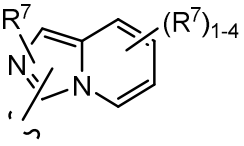
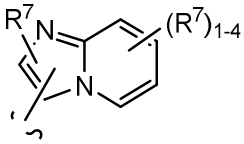
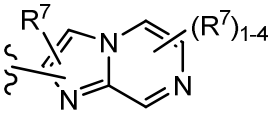
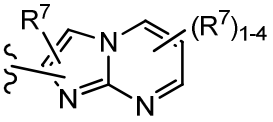
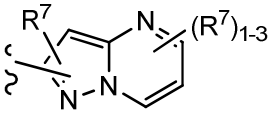
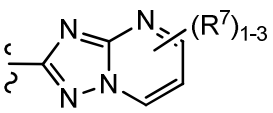
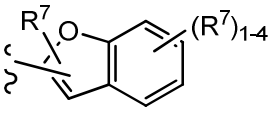
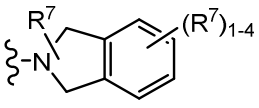
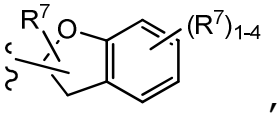
otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IIa).

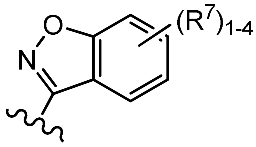
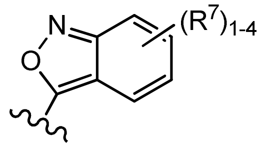
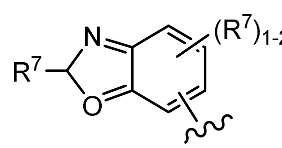
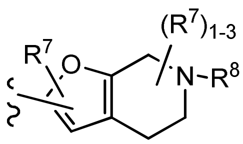
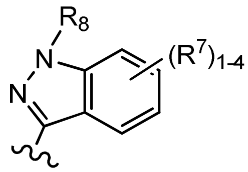
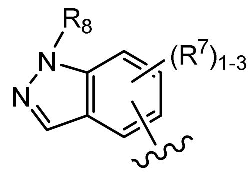
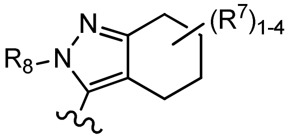
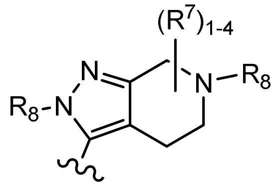
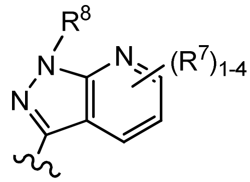
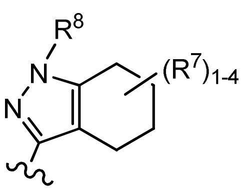
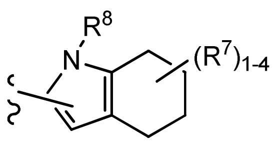
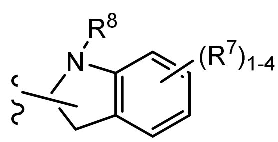
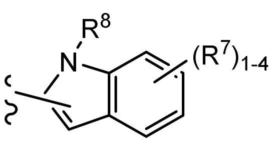
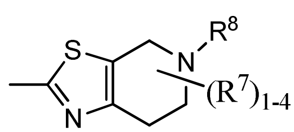
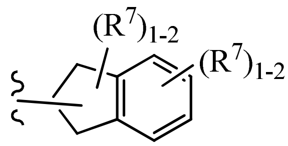
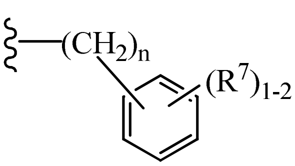
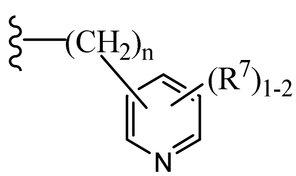
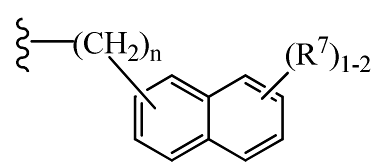
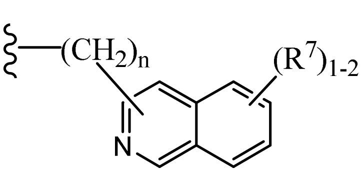
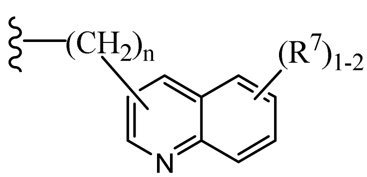
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

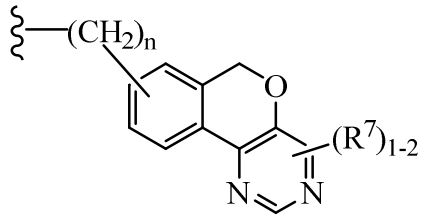
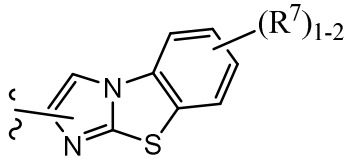
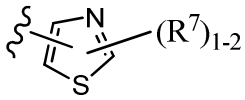
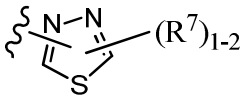
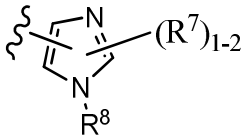
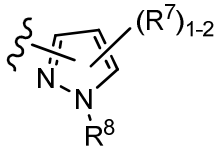
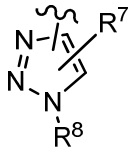
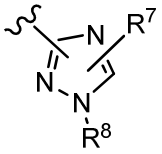
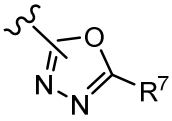
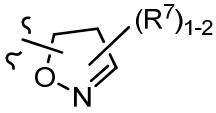
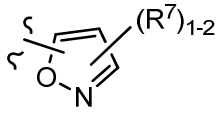
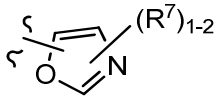
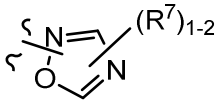
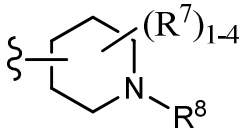
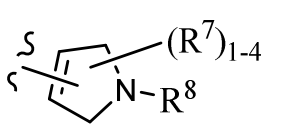
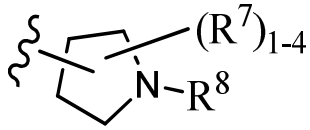
R^1 se selecciona de 

, 

,

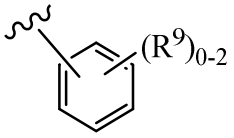

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

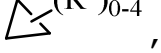
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,


, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
y 
;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_{1-2}NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, S(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, -

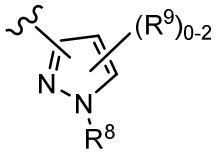
$O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O, and $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituye con 0-4 R^9, y en donde el carbociclo se selecciona de

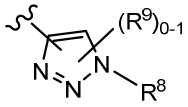


y 

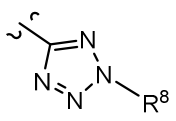
,

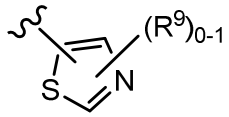
y en donde el heterociclo se selecciona de

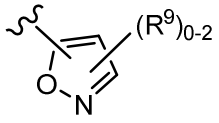


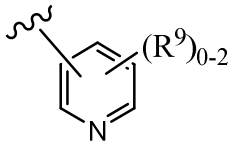
,


,

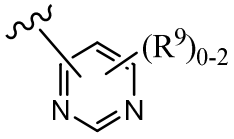


,


,


,


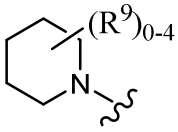
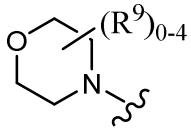
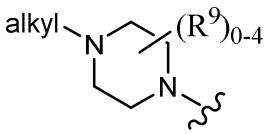
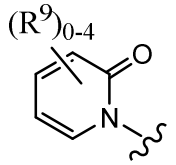
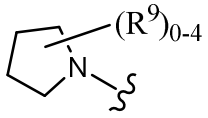
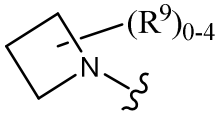
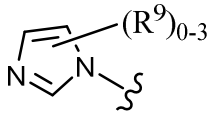
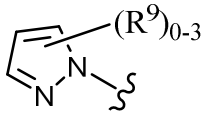
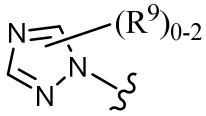
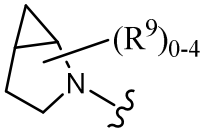
y



;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $-(CH_2)_n$-NHC(O) alquilo C_{1-4}, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-arilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde

el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_n$heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$- carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un

heterociclo de 4- a 10- elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$ y -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

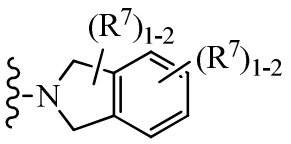
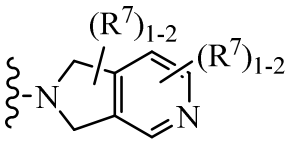
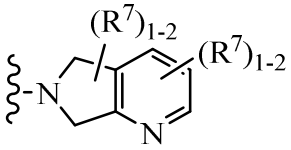
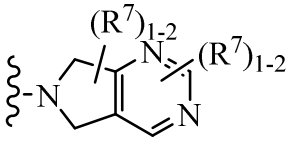
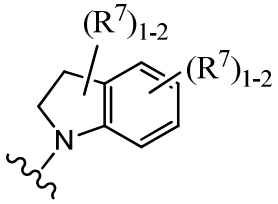
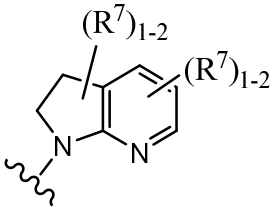
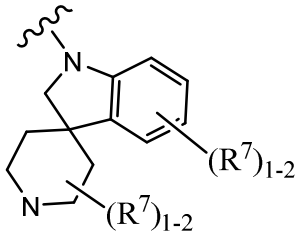
otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

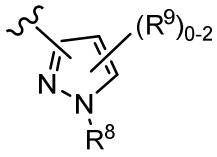
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de

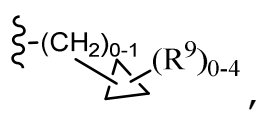
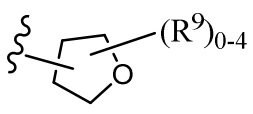
los mismos, en donde

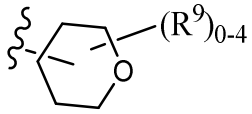
R^1 es NR^5R^5;

R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de

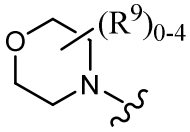

,

,

,

,.

,

y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n-$ heterociclo seleccionado de

;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, CF_3, CD_3, CH_3, $C(CH_3)_3$,

,

y



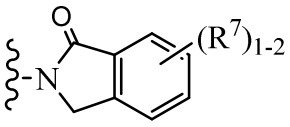
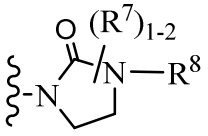
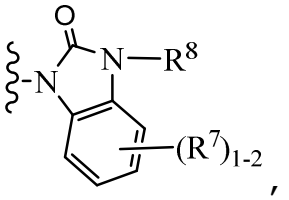
;

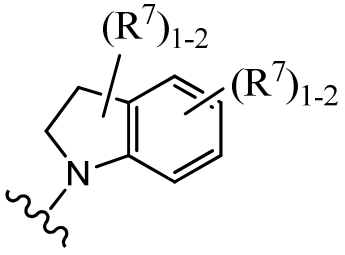
alternativamente, R^8 y R^8 se toman juntos para formar  ; y

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, OH, NO_2, CHF_2, $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3, CH_3, Oalquilo C_{1-4}, SO_2NH_2 y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (Va) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de

 ,  ,  ,



y ;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi

C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}:

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}) y CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4});

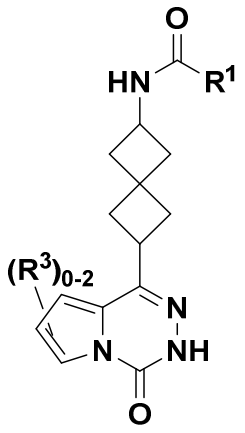
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IIa).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IX) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en

donde



(IX)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 se selecciona de NR^5R^5 y un heterociclo de 5 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6};

R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo

$C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-$ heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$,

CO_2(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C1-4 y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo

C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida,

4-(dimetilamino)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

2-(naftalen-1-il)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida,

2-(naftalen-2-il)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida,

1-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida,

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-

pirazol-3-carboxamida,

3-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-*terc*-butil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida,

5-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(2,2-difluoroetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-metil-N-[(aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(2,2-difluoroetil)-N-[(aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(ciclopropilmetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

3-ciclopropil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

5-ciclopropil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-ciclopropil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

5-(difluorometoxi)-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-ciclopropil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,

6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,

4-metil-2-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-[(3S)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-[(3R)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

rel-2-[(1S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-(ciclopropilamino)-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

4-(aR)-{6-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-(aR)-{6-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)amino]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-(aR)-{6-[(ftalazin-1-il)amino]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-[6-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida,

N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

4-{6-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-[(3S)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-N-[(aR)-6-

(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-[(3R)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

2-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-

dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,

5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-(2-hidroxietoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,

6-(difluorometoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2,2-difluoroetoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-

3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3-fluoroazetidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-tia-2,5-diazatriciclo[6.4.0.0^{2},^{6}]dodeca-1(8),3,5,9,11-pentaen-4-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carboxamida,

2-etil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida,

7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-

6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

1-(2,2-difluoroetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-[(4-metoxifenil)metil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-(ciclopropilmetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-(oxan-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[2-(4-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de *terc*-butilo,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

1-(3-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-bencil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3,7-dicarboxamida,

7-ciano-6-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-

carboxamida,

1-(4-metoxifenil)-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-(3-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

1-(2-metoxifenil)-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

5-(4-fluorofenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

3-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

6-(benciloxi)-7-ciclopropil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(benciloxi)-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(benciloxi)-7-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

7-ciclopropil-6-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

1-(2-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

6-(benciloxi)-7-[(dimetilamino)metil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-

3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(1,1-dioxo-1λ^6-tian-4-il)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(oxan-4-iloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

3-[(3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]azetidin-1-carboxilato de metilo,

6-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(2,2,2-

trifluoroetoxi)etoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-ciclopropil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-fenil-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(E)-2-feniletenil]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-[(E)-2-ciclopropiletenil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-[(Z)-2-ciclopropiletenil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-

[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metoxifenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1,2-oxazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxamida,

6-fluoro-N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-ciclopropil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-{1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-

4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-metoxietoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-hidroxietoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(azetidin-1-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-N-[(aR)-

6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(morfolin-4-il)propil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(pirrolidin-1-il)propil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(dimetilamino)propil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(ciclopropilamino)propil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3-hidroxipropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(morfolin-4-ilmetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(piperidin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(dimetilamino)metil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-bencil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-cianoetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-{[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil}-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(metoximetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[(oxan-4-ilmetoxi)metil]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(hidroximetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-acetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(2-hidroxipropan-2-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[1-($^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trimetil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carboxamida,

6-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

1-(4-bromofenil)-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,

1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,

1-{4-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1H-pirazol-4-il]fenil}-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,

1-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,

1-{4-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

il]urea,

1-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,

3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-[4-(trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]urea,

5-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-[1-($^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

3,3-dimetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida,

5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

5-(dimetilsulfamoil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

3-(morfolin-4-ilmetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida,

2-(4-metilfenil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida,

5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-1-carboxamida,

N,1-dimetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-etil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

2-aminoacetato de 2-metil-1-[(3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,

(2S)-2-amino-3-metilbutanoato de 2-metil-1-[(3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,

(2S)-2-aminopropanoato de 2-metil-1-[(3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[6-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,

6-acetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,

3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo,

6-metansulfonil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}spiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}spiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

1-metil-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}spiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-{8-metil-4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}spiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida,

6-[(3,5-dimetilfenil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida,

6-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,

1-etil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-(difluorometil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida,

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,

1-(3-clorofenil)-7-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida,

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida,

5-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,

6-acetamido-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida,

5-metoxi-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

7-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,

4-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

2-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,

7-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-

carboxamida,

4-cloro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]tieno[2,3-b]pirazin-6-carboxamida,

4-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

6-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-carboxamida,

5-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,

2-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida,

4-formamido-3-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-

dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida,

6-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-benzotiofen-2-carboxamida,

6-metoxi-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

2-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-benzoxazol-6-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-6-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

5-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

6-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida,

7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]isoquinolin-3-carboxamida,

7-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

7-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

6-fluoro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]quinolin-2-carboxamida,

4-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida,

7-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

4,7-dimetoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

5-fluoro-7-metansulfonil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1H-pirazol-1-il)benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

6-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida,

2-hidroxi-6-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,

5-cloro-6-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida,

3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

3-metoxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,

3-(1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

3-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(propan-2-iloxi)benzamida,

3-(difluorometoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

4-etoxi-5-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida,

6-(dimetilamino)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-3-il)benzamida,

4-(1,3-oxazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

4-(1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida,

8-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

6-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,

5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-6-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-6-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-5-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida,

5-ciano-6-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,

7-metoxi-3-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-5-carboxamida,

7-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

5-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

7-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

8-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

8-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxamida,

7-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

8-cloro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-

dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,7H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

8-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

6-fluoro-8-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(difluorometoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

6-fluoro-5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

6-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxamida,

7-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

6-fluoro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

6,8-difluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

8-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(metilsulfanil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

4-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida,

3-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

3-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

3-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

2-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida,

7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida,

3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,

7-acetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

3-fluoro-4-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

il]benzamida,

4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

7-(2-hidroxipropan-2-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(1-hidroxietil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(1,1-dioxo-1λ^6-tian-4-il)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida,

7-(2,2-difluoroetoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(propan-2-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

4-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[1-($^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

7-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

3-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida,

3-fluoro-4-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

3-fluoro-4-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,

4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

4-[6-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-{6-[(4S)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-{6-[(4R)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-{6-[(2-nitrofenil)amino]spiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,

4-ciclopropil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-

2-carboxamida,

2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo,

7-metansulfonil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida,

5-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida,

Ácido 2-metil-2-[(3-{[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propanoico,

7-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, y

7-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,

En general, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

1-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida

5-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida

1-(2,2-difluoroetil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida

3-ciclopropil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

5-ciclopropil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

4-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol-5-carboxamida.

2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida

2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida

6-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-

3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3-fluoroazetidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(benciloxi)-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(benciloxi)-7-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3,3-difluorociclobutoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida

6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida

6-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-

oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-metoxietoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-(2,2-dimetilmorfolino)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carboxamida

6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-bencil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-((aliloxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-(($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

6-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida

5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida

5-(1-($^{2}H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida

2-aminoacetato de 2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo

2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo

2-aminopropanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo

6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida

6-fluoro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida

7-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida)

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-

3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-((2-metoxietil)(metil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(2-morfolinoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

6-fluoro-8-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(difluorometoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxamida

8-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(metiltio)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

3-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida

3-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida

3-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida

7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

7-(1-(metil-d3)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida

7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida

7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

4-((*aR*)-6-(1-oxoisoindolin-2-il)espiro[3.3]heptan-

2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

4-((*aR*)-6-((*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

4-((*aR*)-6-((*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

4-((*aR*)-6-((2-nitrofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

4-((*aR*)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

4-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida

Isoindolin-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo

7-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida; y

Ácido 2-metil-2-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propanoico

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de ROCK de $\leq$ 10 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de ROCK de $\leq$ 1 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de ROCK de $\leq$ 0.1 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de ROCK de $\leq$ 0.05 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de ROCK de ≤ 0.01 µM.

II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una

sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un intermediario para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad anómala de ROCK, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Como se usa en la presente, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la condición

patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica.

Como se usa en la presente, la "profilaxis" es el tratamiento protector de una condición patológica para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción del riesgo de recurrencia de una condición patológica al administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden ser seleccionados para la terapia de profilaxis en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general. Para el tratamiento de profilaxis, las afecciones de la condición patológica clínica se pueden o no presentar todavía. El tratamiento de "profilaxis" se puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de una condición patológica en un paciente que aún no presentó una condición patológica clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como la minimización o reducción del riesgo de una recurrencia o segunda ocurrencia de la misma condición patológica o de una similar.

Como se usa en la presente, el término

“prevención” abarca el tratamiento preventivo de una condición patológica subclínica en un mamífero, particularmente, en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una condición patológica clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Asimismo, cualquier elemento de una modalidad tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

III. QUÍMICA

En toda la especificación y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan tales isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o

cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros cuya constitución es idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares de ellas mismas y no pueden superponerse. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término

"racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición equimolar está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en la presente para indicar configuraciones atómicas con respecto a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, *Pure y Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace que sea imposible su superposición sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales hace rotar un plano de luz polarizada.

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_{10}" o "alquilo C_{1-10}" (o alquileno) incluyen grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, y C_{10}. De manera adicional, por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo

C_1-C_6" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "alquilo C_0" o "alquileno C_0", denotan un enlace directo.

Los términos "alquenilo" o "alquenileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_2 a C_6" o "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno) incluyen grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Los términos "alquinilo" o "alquinileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier

punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_2 a C_6" o "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno) incluyen grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo --O--alquilo. Las expresiones "alcoxi C_1 a C_6" o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi) incluyen grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal

o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_1 a C_6" o "haloalcoxi C_{1-6}" incluyen grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S-- y pentafluoroetil-S--.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Las expresiones "cicloalquilo C_3 a C_7" o "cicloalquilo C_{3-7}" incluyen grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

Como se usan en la presente, "carbociclo" o

“residuo carbocíclico” incluyen cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 elementos, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12 o 13 elementos; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término “carbociclo”, este incluye “arilo”. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en

puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 elementos que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 elementos, que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente puede sustituirse con cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en la presente, la expresión "carbociclo espiro bicíclico" se refiere a un grupo de hidrocarburos policíclicos de 5 a 20 elementos con anillos conectados mediante un átomo de carbono en común (denominado átomo espiro), en donde uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de tales anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferentemente, un carbociclo espiro bicíclico tiene de 6 a

14 elementos, con mayor preferencia, de 7 a 10 elementos. El carbociclo espiro bicíclico puede ser un anillo espiro de 4 elementos/4 elementos, 4 elementos/5 elementos, 4 elementos/6 elementos, 5 elementos/5 elementos o 5 elementos/6 elementos.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13.ª edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Las expresiones "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" o "residuo aromático" pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Como se usa en la presente, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente, de 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Como se usan en la presente, las expresiones

“heterociclo” o “grupo heterocíclico” significan un anillo estable heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos o policíclico de 7, 8, 9,10, 11, 12, 13 o 14 elementos que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente se fusiona con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término “heterociclo”, se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo,

piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 elementos incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 elementos incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 elementos, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que comprende un anillo de heteroarilo de 5 elementos, un anillo de heteroarilo de 6 elementos o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo

monocíclico de 5 o 6 elementos que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 elementos; un heterociclo de 6 elementos o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, las expresiones “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal

como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término “contraión” se usa para representar una especie de carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando un anillo punteado se usa en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se indica en la presente, el término “sustituido” significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las porciones aromáticas. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención.

Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 grupos R, tal grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y, en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Además, se admiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, tal sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del

alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas orgánicas o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales álcali u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico,

toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.

Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener el Ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., *Methods in*

Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen alquilo C_{1-6}, alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, acetoximetilo,

pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, con la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene el doble de masa del

hidrógeno común. El deuterio puede representarse mediante símbolos, tales como "^{2}H" o "D". El término "deuterado" en la presente, por sí mismo o utilizado para modificar un compuesto o grupo, se refiere a un reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que se unen al carbono con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas expertas en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Tales compuestos tienen una variedad de usos posibles, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un posible compuesto farmacéutico de fijarse a proteínas o receptores objetivo, o para compuestos de imagen de esta invención fijados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ ni S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación

física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estoiquiométrica o no estoiquiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat"

o “saturado” para saturado, “PM” para peso molecular, “mp” para punto de fusión, “ee” para exceso enantiomérico, “MS” o “Mass Spec” para espectroscopía de masa, “ESI” para espectrometría de masa por ionización de electro-rocío, “HR” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masa de alta resolución, “LCMS” para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, “HPLC” para cromatografía de líquidos de alta presión, “RP HPLC” para HPLC de fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa delgada, “RMN” para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, “nOe” para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, “^{1}H” para protón, “δ” para delta, “s” para singlete, “d” para doblete, “t” para triplete, “q” para cuartete, “m” para multiplete, “br” para amplio, “Hz” para hertz, y “α”, “β”, “R”, “S”, “E” y “Z” son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas expertas en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
i-Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
i-Bu	Isobutilo
t-Bu	*terc*-butilo
Ph	Fenilo
Bn	bencilo

Boc *terc*-butiloxicarbonilo

AcOH o HOAc ácido acético

$AlCl_3$ cloruro de aluminio

AIBN azobisisobutironitrilo

BBr_3 tribromuro de boro

BCl_3 tricloruro de boro

BEMP 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina

reactivo BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

Reactivo de Burgess 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato

CBz Carbobenciloxi

CH_2Cl_2 diclorometano

CH_3CN o ACN Acetonitrilo

$CDCl_3$ deutero-cloroformo

$CHCl_3$ Cloroformo

mCPBA o m-CPBA ácido *meta*-cloroperbenzoico

Cs_2CO_3 carbonato de cesio

$Cu(OAc)_2$ acetato de cobre (II)

Cy_2NMe N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina

DBU 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE 1,2-dicloroetano

DCM diclorometano

DEA dietilamina

Dess-Martin 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona

DIC o DIPCDI diisopropilcarbodiimida

DIEA, DIPEA o base de Hunig diisopropiletilamina

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DME 1,2-dimetoxietano

DMF dimetilformamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

cADN ADN complementario

Dppp (*R*)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano

DuPhos (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno

EDC *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EDCI clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EDTA ácido etilendiamintetraacético

(*S,S*)-EtDuPhosRh(I) trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)

Et_3N o TEA trietilamina

EtOAc acetato de etilo

Et_2O dietiléter

EtOH etanol

GMF filtro de microfibra de vidrio

Grubbs (II) (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triiciclohexilfosfin)rutenio

HCl ácido clorhídrico

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametilouronio

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico

Hex Hexano

HOBt o HOBT 1-hidroxibenzotriazol

H_2SO_4 ácido sulfúrico

K_2CO_3 carbonato de potasio

KOAc acetato de potasio

K_3PO_4 fosfato de potasio

LAH hidruro de litio y aluminio

LG grupo saliente

LiOH hidróxido de litio

MeOH metanol

$MgSO_4$ sulfato de magnesio

MsOH o MSA ácido metilsulfónico

NaCl cloruro de sodio

NaH hidruro de sodio

$NaHCO_3$ bicarbonato de sodio

Na_2CO_3 bicarbonato de sodio

NaOH hidróxido de sodio

Na_2SO_3	sulfito de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH_3	Amoníaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio(II)
Ph_3PCl_2	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetisilil)etoximetilo
SiO_2	óxido de sílice
$SnCl_2$	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-*n*-butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

$TMSCHN_2$ trimetilsilildiazometano

T3P® ácido propanfosfónico anhidro

TRIS tris(hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas expertas en la técnica en el campo de la síntesis orgánica.

IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK se puede determinar en un ensayo de 30 µl que contiene 20 mM de HEPES, pH 7.5, 20 mM de $MgCl_2$, 0.015 % de Brij-35, 4 mM de DTT, 5 µM de ATP y 1.5 µM de sustrato peptídico (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO, de modo que la concentración final de DMSO fue < 2 %, y la reacción comenzó con las variantes de la cinasa Rho. Después de la incubación, la reacción finalizó mediante la adición de EDTA, y los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron usando un lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían el compuesto, y los fondos consistieron en ensayos que contenían la enzima y el sustrato, pero que tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad de cinasa. Los compuestos se evaluaron en un formato de respuesta a la dosis, y la inhibición de la actividad de cinasa se calculó

en cada concentración de compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste de la curva para determinar el IC_{50}, es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de cinasa.

Los ejemplos representativos se evaluaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente, y se descubrió que tenían actividad inhibidora de ROCK. La actividad inhibidora de ROCK (valores IC_{50}) de ≤ 3 µM (3000 nM) se observó y se indicó en la Tabla A siguiente. Los intervalos de los valores IC_{50} de ROCK son los siguientes: + (100.1-2100 nM) ++ (15.1-100 nM) +++ (5.1-15 nM) ++++ (2.01-5 nM) +++++ (0.2-2 nM)

Tabla A

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++++
6	+
7	+++
8	++
9	++
10	+
11	++
12	++
13	++++
14	++++
15	+++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
16	++++
17	+
18	+
19	+
20	+++++
21	++++
22	+++
23	+++
24	++++
25	+++
26	++++
27	+++
28	++
29	+++
30	++
31	++++
32	++++
33	+++++
34	++
35	+++
36	++++
37	+++
38	+++
39	+++
40	++++
41	++++
42	++
43	+++
44	+
45	+++
46	+

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
47	+
48	+
49	+
50	+++
51	+++
52	++
53	++++
54	+++++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++++
59	+++
60	++
61	++++
62	+++++
63	+++++
64	+++
65	++++
66	+++
67	++++
68	++++
69	++++
70	++++
71	+++
72	+++++
73	++++
74	++++
75	++
76	++++
77	++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
78	+++
79	++++
80	+++++
81	+++++
82	++++
83	+++++
84	+++
85	++++
86	+++++
87	+++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++
91	+++++
92	+++++
93	++++
94	+++
95	+++
96	++
97	+++++
98	++++
99	+++++
100	+
101	++
102	+++
103	++
104	+
105	+++++
106	+
107	+++++
108	++++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
109	++++
110	++
111	++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++
117	++
118	++
119	+++++
120	+++++
121	+++++
122	+++++
123	++++
124	++
125	++++
126	+++++
127	+++++
128	++++
129	+++
130	+++
131	+++++
132	+++++
133	+++++
134	+++++
135	+++++
136	++++
137	++++
138	+++++
139	+++++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
140	+++++
141	+++
142	++++
143	++++
144	+++
145	++++
146	++++
147	++++
148	+++
149	+++
150	++++
151	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	+++
157	+++++
158	++++
159	++++
160	+++++
161	+++
162	++
163	++
164	++
165	+++
166	+++++
167	+++++
168	++
169	+++
170	+++++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
171	++++
172	++++
173	+++++
174	+++++
175	++
176	+++
177	+++++
178	++++
179	+++++
180	++
181	+++++
182	++++
183	++++
184	+++++
185	+++++
186	++++
187	+++++
188	+++++
189	+++++
190	+++++
191	++++
192	++++
193	+++
194	+++
195	+++
196	++++
197	+++++
198	+++++
199	++++
200	+++
201	++++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
202	+++
203	+++
204	+++++
205	++++
206	+++++
207	++++
208	++++
209	+++
210	++++
211	++++
212	+++++
213	+++
214	++++
215	+++
216	+++++
217	+++++
218	+++++
219	+++++
220	+++++
221	+++++
222	+++++
223	+++++
224	+++++
225	+++++
226	+++++
227	++
228	+++
229	+++
230	++
231	++
232	+++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
233	+++
234	++++
235	+++++
236	+++++
237	++++
238	++++
239	+++++
240	++++
241	++++
242	++++
243	++++
244	+++
245	+++
246	++++
247	++++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
255	+++
256	++
257	++
258	+++
259	+++
260	+++
261	++
262	+
263	+++
264	++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
265	+
266	+
267	+
268	+++++
269	+++++
270	+++++
271	++++
272	+++
273	
274	+++
275	+++
276	++
277	+++++
278	+++
279	++++
280	+++
281	+++
282	+
283	+
284	++++
285	++
286	++
287	+++++
288	++
289	++
290	++++
291	+++
292	++
293	++
294	+++
295	+++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
296	+
297	++++
298	+++
299	++
300	+++
301	++++
302	+++++
303	+++
304	++
305	++
306	+++
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	++
316	+++
317	+++
318	+++
319	++
320	+++
321	+
322	++++
323	+
325	+++
326	++++
327	++++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
328	++++
329	+++++
330	++
331	+++
332	+++++
333	+++
334	+++
335	++++
336	++
337	+++
338	++
339	++
340	+++
341	++
342	+
343	++
344	+
345	+
346	++
347	+
348	++
349	+++
350	++++
351	+
352	++
353	+++
354	+++
355	++
356	++
357	++
358	++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
359	+
360	++
361	+++
362	++
363	++
364	+++
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+++
371	++
372	++
373	++
374	++
375	++
377	++
378	+++++
379	+++
380	+++
381	++++
382	++++
383	+++++
384	+++++
385	+++++
386	++++
387	++++
388	++++
389	+++
390	+++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
391	+++++
392	+++++
393	+++++
394	+++++
395	++++
396	++++
397	+++++
398	+++++
399	++++
400	+++++
401	++++
402	+
403	++++
404	++
405	+++++
406	+++++
407	++
408	++++
409	++++
410	++++
411	+++
412	++++
413	+++++
414	+++++
415	+
416	+++++
417	+++++
418	+++++
419	++++
420	+++
421	++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
422	++++
423	++++
425	+++
426	+++++
427	+++
428	+++
429	++
430	+++
431	+++++
432	++++
433	++++
434	+++++
435	+++
436	+++++
437	++++
438	+
439	+++++
440	+++++
441	+++++
442	+++++
443	+++++
444	++++
445	++
446	++++
447	++++
448	++++
449	+++
450	++
451	+++
452	+++++
453	++

Ejemplo N.°	Actividad de ROCK2
454	++
455	++++
457	++
458	+
459	+
460	++
461	+
462	++
463	++
464	+
465	+++
467	++
468	+
469	++
470	+++++
471	++++

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales, tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de manera intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En todos estos casos, se utilizan formas de dosificación conocidas por las

personas expertas en la técnica en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un portador farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un portador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservadores, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas expertas en la técnica. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el paciente al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de

administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas expertas en la técnica. Las descripciones de portadores adecuados farmacéuticamente aceptables y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª edición (1990).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir,

contrarrestar o detener el avance del trastorno.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0.001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas de máxima preferencia variarán de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatros veces por día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también mediante administración parenteral (*por ejemplo*, intravenosa, intrarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran en forma intravenosa o intrarterial, la dosis puede administrarse de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse por vía intramuscular y subcutánea que garantiza la liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías

transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados portadores farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, tabletas orales, cápsulas, elíxires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier portador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y colorantes adecuados. Los

aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a polímeros solubles, como portadores de fármacos dirigibles. Esos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la

liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona de poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1-95 % en peso en función del peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para manufacturar tabletas. Tanto las tabletas como las cápsulas se pueden manufacturar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Las tabletas pueden estar recubiertas con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y protegerla de la atmósfera, o pueden estar recubiertas de manera entérica para la

desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcares relacionados, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen, preferentemente, una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Asimismo, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones “administrado en combinación” o “terapia combinada” significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes

terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de ROCK. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial, si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de

manufactura. Como se usa en la presente, un artículo de manufactura pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de manufactura de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende un primer agente terapéutico que comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se definió previamente). En otra modalidad, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de manufactura también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la manufactura, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente

pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para manufacturar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información provista es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se

vende el artículo de manufactura (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede manufacturarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las modalidades ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se prepararon, aislaron y caracterizaron con los métodos descritos en la presente.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS DE REACCIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante métodos disponibles para las personas expertas en la técnica en el campo de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de reacción de síntesis general para preparar compuestos de la presente invención se describen más adelante. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no

pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar la persona experta en la técnica para preparar los compuestos descritos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para las personas expertas en la técnica. Además, las diversas etapas de las síntesis se pueden realizar en una secuencia alterna para obtener el o los compuestos deseados.

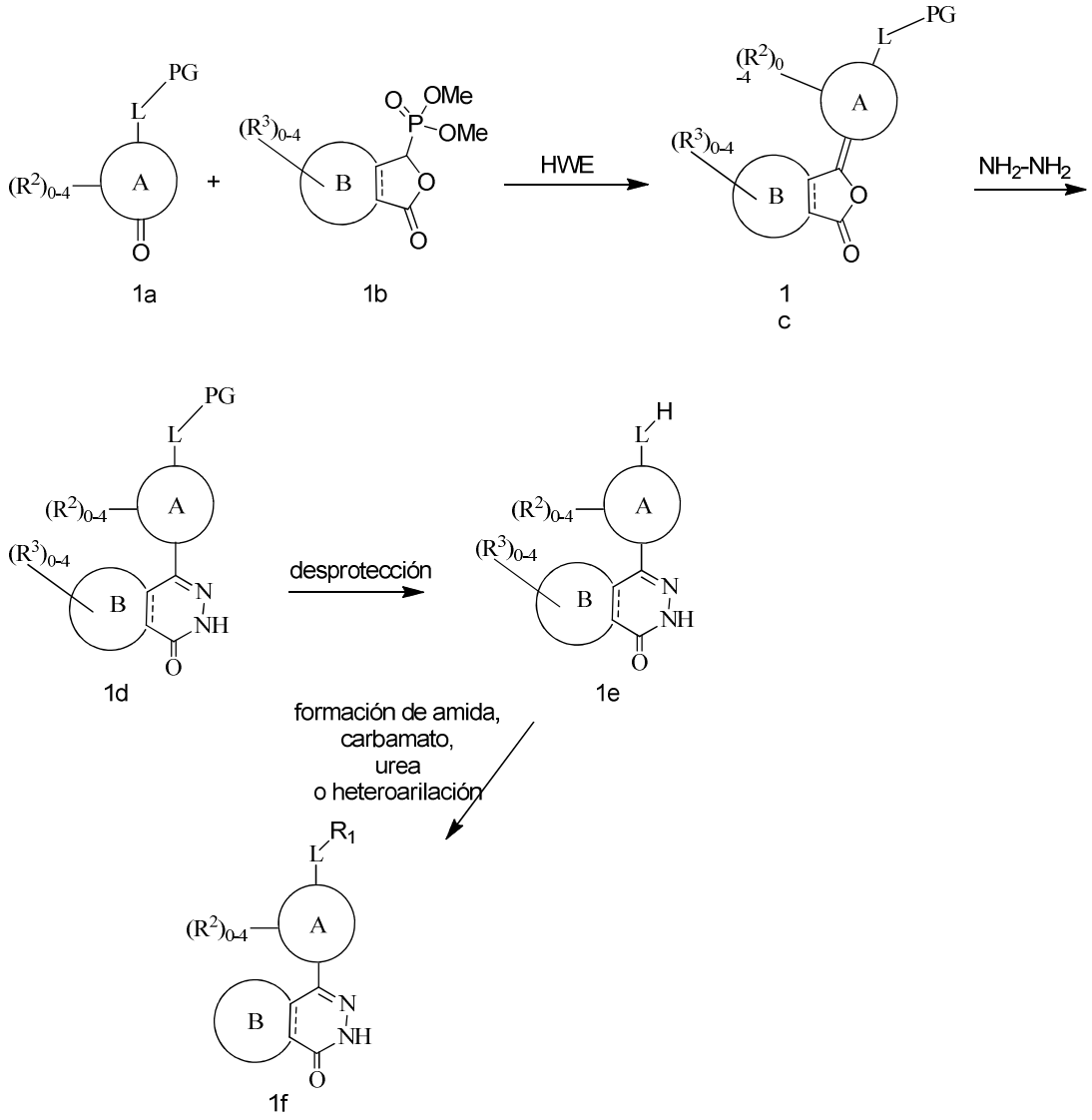
Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de los ejemplos homoquirales se puede llevar a cabo mediante las técnicas conocidas por las personas expertas en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de los productos racémicos con HPLC preparativa de fase quiral. De manera alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar mediante métodos conocidos para obtener productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica luego de la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas expertas en la técnica en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas expertas en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. La persona experta en la técnica en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico capacitado

es Greene et al. (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 4.ª edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema de reacción 1

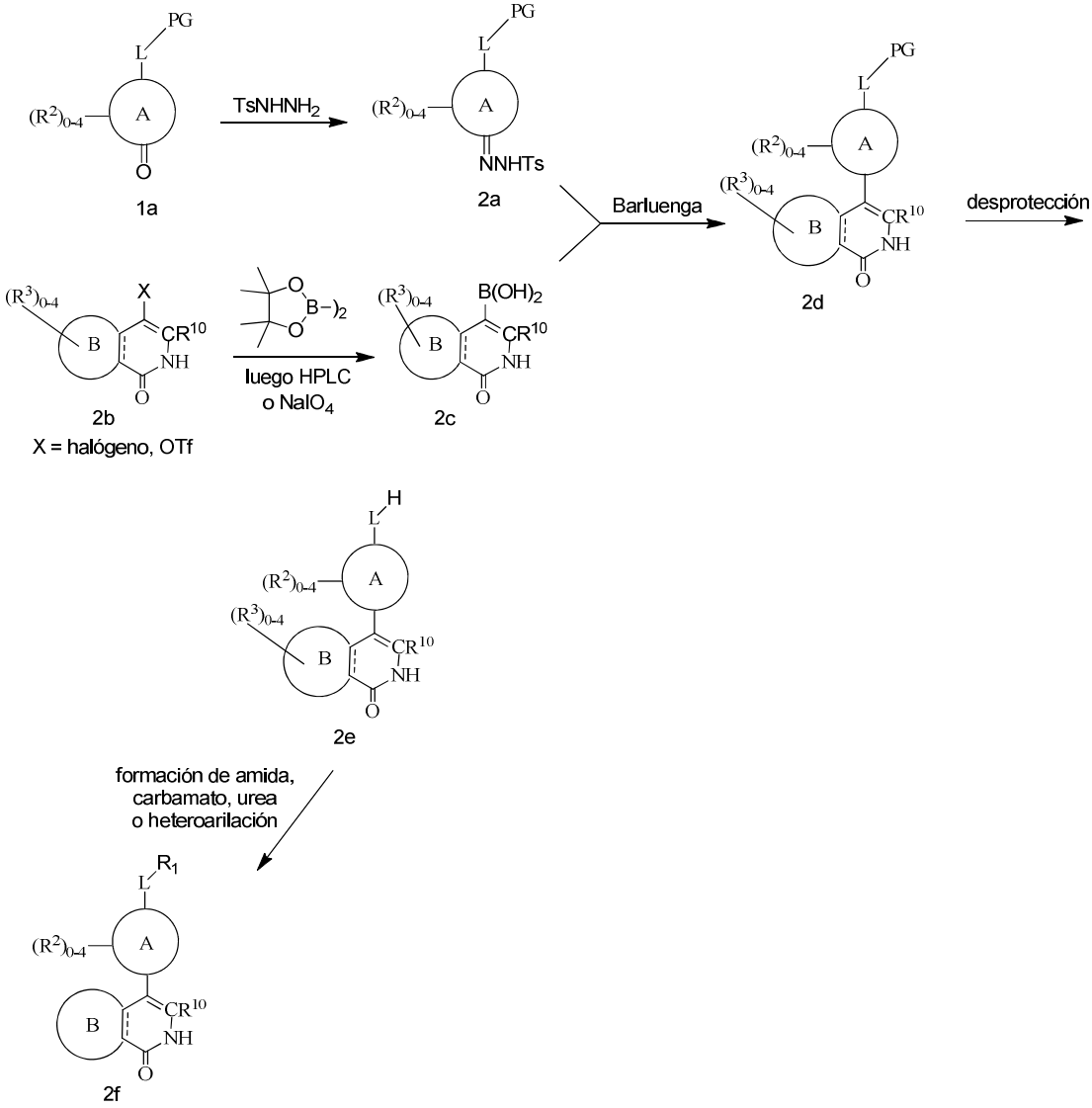


El Esquema de reacción 1 muestra la síntesis del compuesto genérico **1f** del Intermediario **1e** común mediante la funcionalización de la porción ligadora superior L-H. La funcionalización del Intermediario **1e** incluye, entre otros, formaciones de amida, carbamatos y ureas. La reacción de

Horner-Wadsworth-Emmons entre la cetona bicíclica **1a** comercialmente disponible (o preparada mediante procedimientos conocidos en la literatura) y el fosfonato **1b** comercialmente disponible (o preparado mediante procedimientos conocidos en la literatura) bajo tratamiento con bases, tales como Cs_2CO_3, KO*t*Bu y LiHMDS, y en solventes, tales como *i*PrOH, *t*BuOH y THF, produce el alqueno **1c**. El alqueno **1c** se trata con hidrazina o hidrato de hidrazina en solventes, tales como dioxano y THF, para obtener el Intermediario **1d** protegido. La escisión del grupo protector, como mediante el uso de TFA o HCl en dioxano cuando PG = Boc, produce el Intermediario **1e** de ligador libre. El Intermediario **1e** se convierte en el objetivo **1f** mediante tratamiento con reactivos funcionalizantes que incluyen, entre otros, un cloruro ácido, un isocianato o un cloruro carbámico, en presencia de una base, tal como piridina o DIEA. Además, se deriva el Intermediario **1e** con haluro de heteroarilo en presencia de una base, tal como piridina o DIEA, y un catalizador opcional, tal como los compuestos Cu(I), Cu(II), Pd(0) y Pd(II), y un ligando adecuado, tal como como L-prolina, XantPhos y SPhos. De manera alternativa, el objetivo **1f** se prepara mediante el acoplamiento del Intermediario **1e** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o BOP, y una base, tal como DIEA. De manera alternativa, cuando L-PG es un

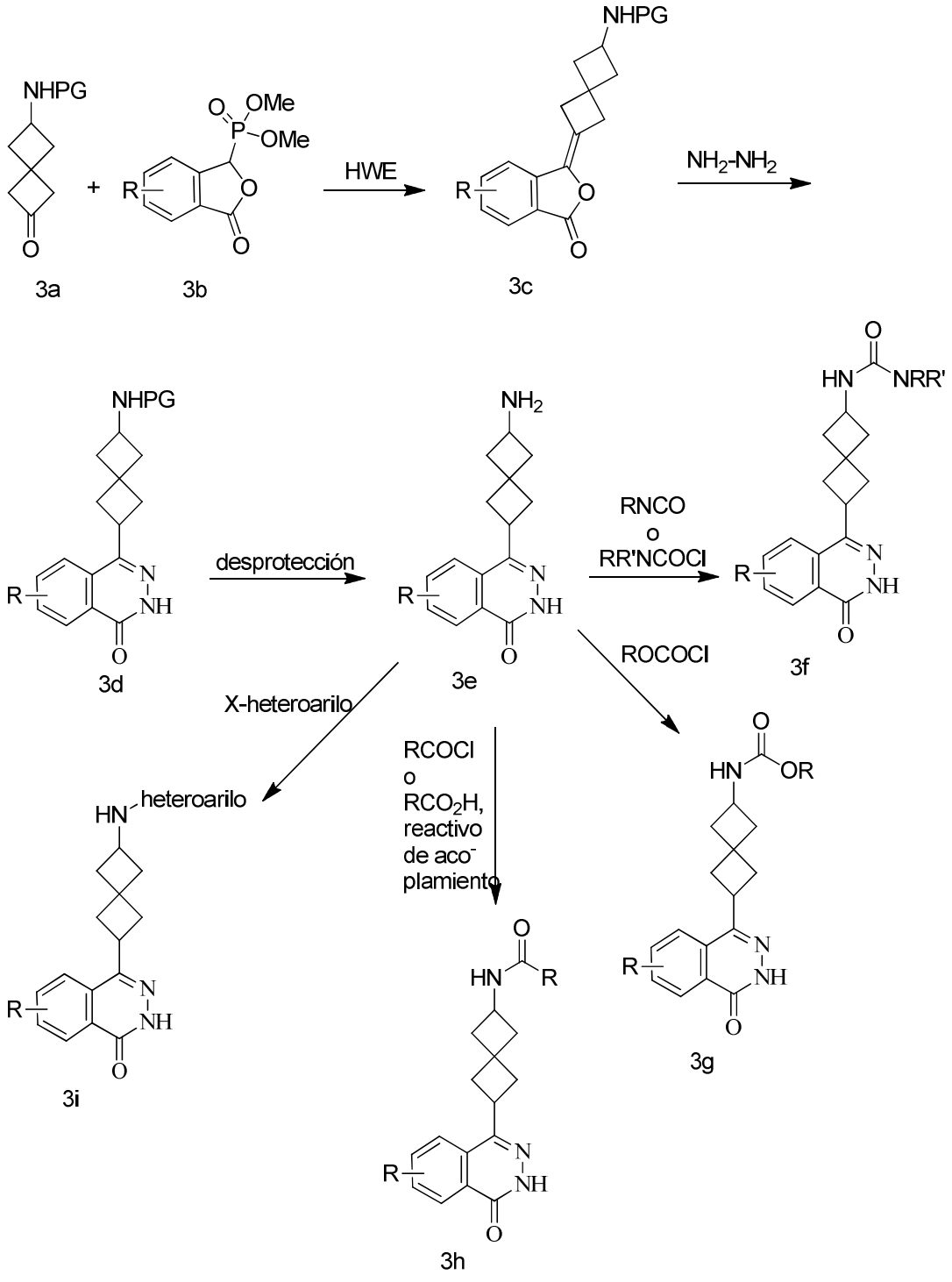
alquiléster, la eliminación del grupo protector mediante saponificación, tal como mediante LiOH en MeOH acuoso, produce un Intermediario **1e** de ácido carboxílico libre. Entonces, el Intermediario **1e** puede convertirse en el objetivo **1f** mediante el acoplamiento con una amina adecuada, mediante el uso de un agente de acoplamiento, tal como HATU o BOP o mediante la formación del heterociclo.

Esquema de reacción 2



El Esquema de reacción 2 representa la síntesis del compuesto genérico **2f**, desde la cetona bicíclica **1a** (ya sea comercialmente disponible o preparada mediante métodos de la literatura). La conversión de la cetona **1a** a la respectiva tosilhidrazona **2a** se obtiene mediante tratamiento con tosilhidrazina. Luego el Intermediario **2a** se acopla mediante la reacción de Barluenga (*Nature Chem.* 2009, *1*, 494) con ácido borónico **2c**, preparado mediante borilación Suzuki-Miyaura de la estructura heterocíclica **2b** comercialmente disponible (o preparada mediante métodos de la literatura). La eliminación del grupo protector, como utilizar LiOH en MeOH acuoso cuando L-PG es un alquiléster o mediante el tratamiento con TFA o HCl cuando L-PG = N-Boc, produce el Intermediario **2e** de ligadores libres. El Intermediario **2e** luego se convierte al objetivo **2f** como se describió en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 3

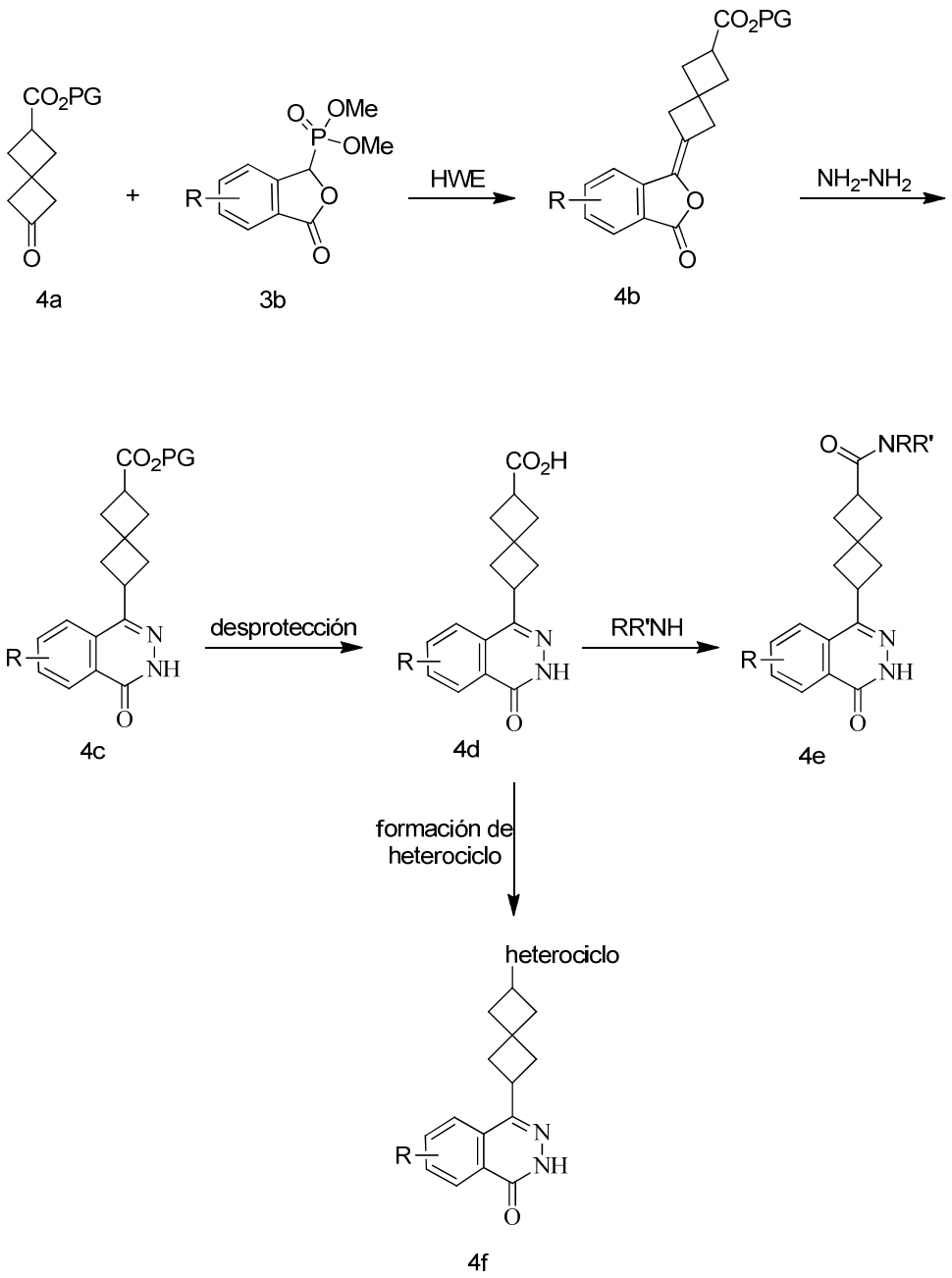


El Esquema de reacción 3 muestra una síntesis de ftalazinonas objetivo **3f-i,** a partir del Intermediario **3a**

espiro[3,3]heptano, que puede estar comercialmente disponible o prepararse mediante métodos de la literatura. Como se describe en el Esquema de reacción 1, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonato **3b** comercialmente disponible (o preparado de acuerdo con un método conocido en la literatura) y el posterior tratamiento del alqueno **3c** respectivo con hidrazina o hidrato de hidrazina produce el Intermediario **3d** protegido. Un método apropiado de desprotección genera el Intermediario **3e** común. El Intermediario **3e** se convierte a la urea objetivo **3f** mediante el tratamiento con isocianato, cloruro carbámico o 4-nitrofenil carbamato. El Intermediario **3e** se convierte al carbamato objetivo **3g** mediante el tratamiento con un cloroformiato en presencia de una base tal como DIEA o TEA. El Intermediario **3e** se convierte a la amida objetivo **3h** mediante el tratamiento con un cloruro ácido en presencia de una base tal como piridina o DIEA. De manera alternativa, el objetivo **3h** se prepara mediante el acoplamiento del Intermediario **3e** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o BOP, y una base tal como DIEA. El Intermediario **3e** se acopla al haluro de heteroarilo en condiciones térmicas S_NAr en presencia de una base tal como DIEA en un solvente tal como DMF o NMP para producir **3i**. De manera alternativa, **3e** y el haluro de heteroarilo puede acoplarse en condiciones de N-arilación de

Buchwald-Hartwig usando una base tal como Cs_2CO_3, un catalizador tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando apropiado para producir **3i.**

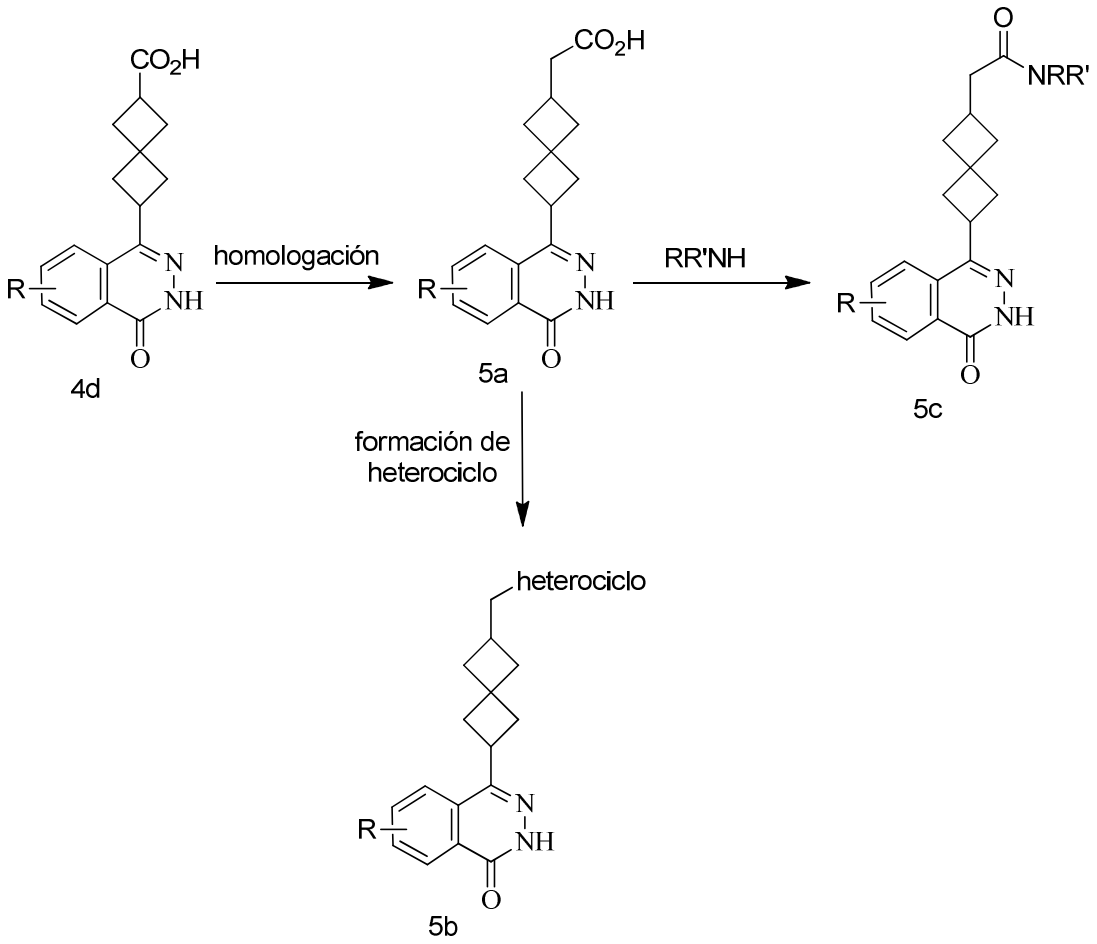
Esquema de reacción 4



El Esquema de reacción 4 muestra una síntesis

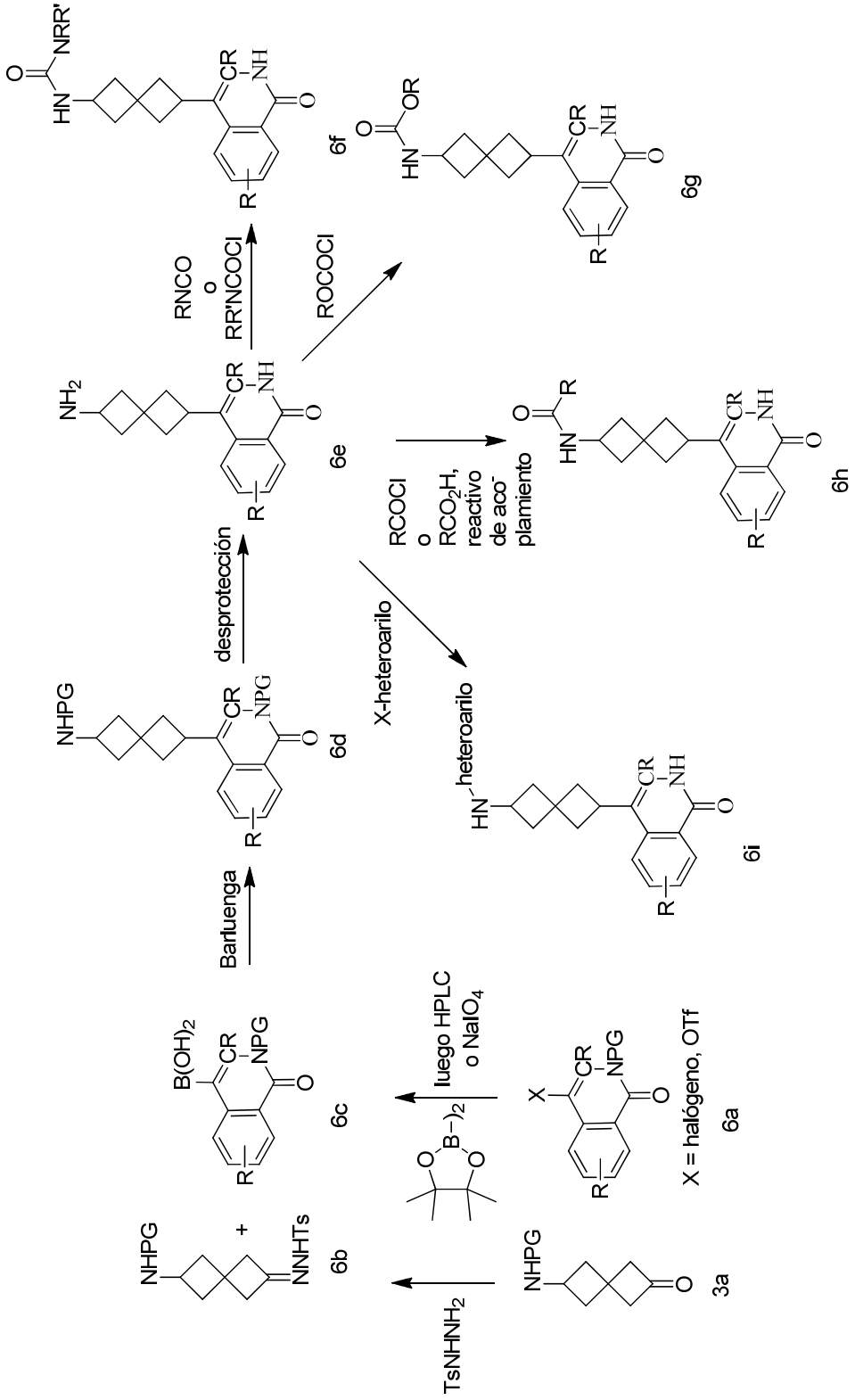
de ftalazinonas objetivo **4e-f**, a partir del Intermediario **4a** espiro[3,3]heptano, que puede estar comercialmente disponible o puede prepararse mediante métodos de la literatura. De manera análoga a la secuencia descrita anteriormente en el Esquema de reacción 3, se obtiene el Intermediario **4d** común. Luego de la activación mediante un reactivo apropiado tal como HATU, BOP o cloruro de oxalilo, el acoplamiento subsiguiente con una amina produce las amidas **4e**. De manera alternativa, el Intermediario **4d** puede convertirse en el análogo heterocíclico **4f**, que incluye, entre otros, oxazoles, isoxazoles, imidazoles, triazoles, tetrazoles y oxadiazoles. Por ejemplo, la conversión del ácido 4d a la respectiva hidrazida, y el tratamiento subsiguiente con un cloruro ácido y T3P® para alterar el cierre del anillo puede generar derivados del oxadiazol **4f**.

Esquema de reacción 5



El Esquema de reacción 5 comienza con un Intermediario **4d** ácido, que se somete a un protocolo de homologación, que puede incluir, entre otras, la homologación de Arndt-Eistert o la secuencia de reducción/triclorometilación/$NaBH_4$ como se describe en *Org. Lett.* 2008, *10*, 3853. El precursor homologado **5a** luego se convierte a las amidas **5c** o heterociclos **5b** objetivos como se describe en el Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 6

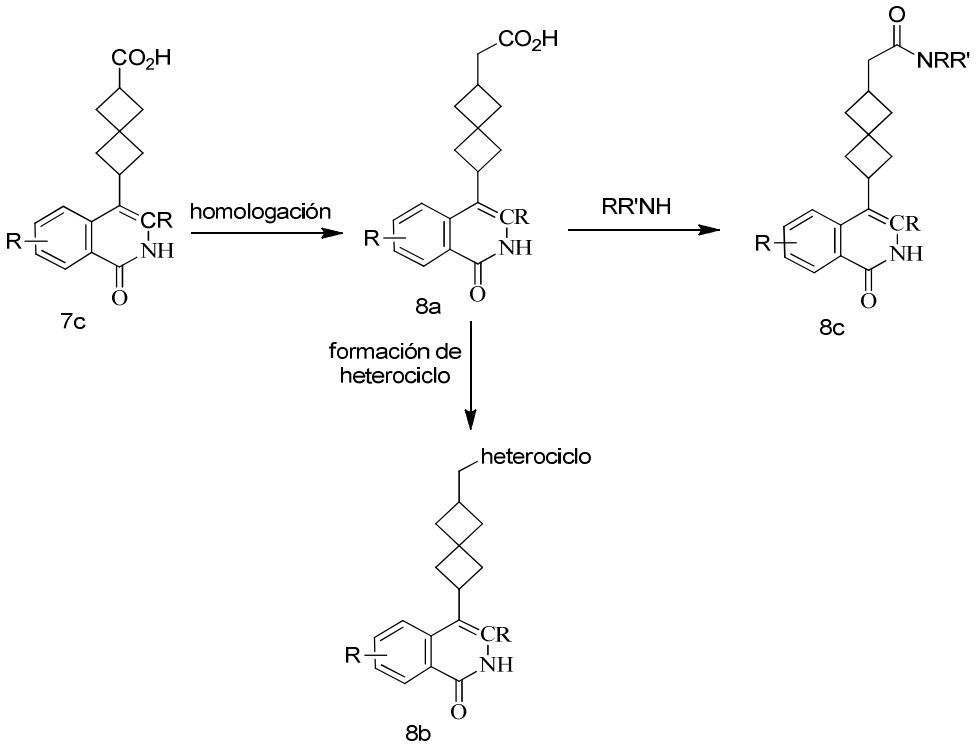


El Esquema de reacción 6 muestra la preparación de isoquinolinona objetivo **6f-i**, a partir del Intermediario **3a** espiro[3,3]heptano, que puede estar comercialmente disponible o se puede preparar mediante métodos de la literatura. Como se describe en el Esquema de reacción 2, luego de la preparación de la respectiva tosilhidrazona **6b** y el ácido borónico **6c** de acuerdo a los procedimientos conocidos, y el subsiguiente acoplamiento de Barluenga (*Nature Chem.* 2009, *1*, 494) permite la preparación del Intermediario **6d** protegido. Un método apropiado de desprotección, que puede incluir, entre otros, el tratamiento con TFA o HCl en dioxano cuando PG = Boc, genera el Intermediario **6e** común. El Intermediario **6e** luego se convierte a los objetivos **6f-i** de acuerdo con los enfoques descritos en el Esquema de reacción 3.

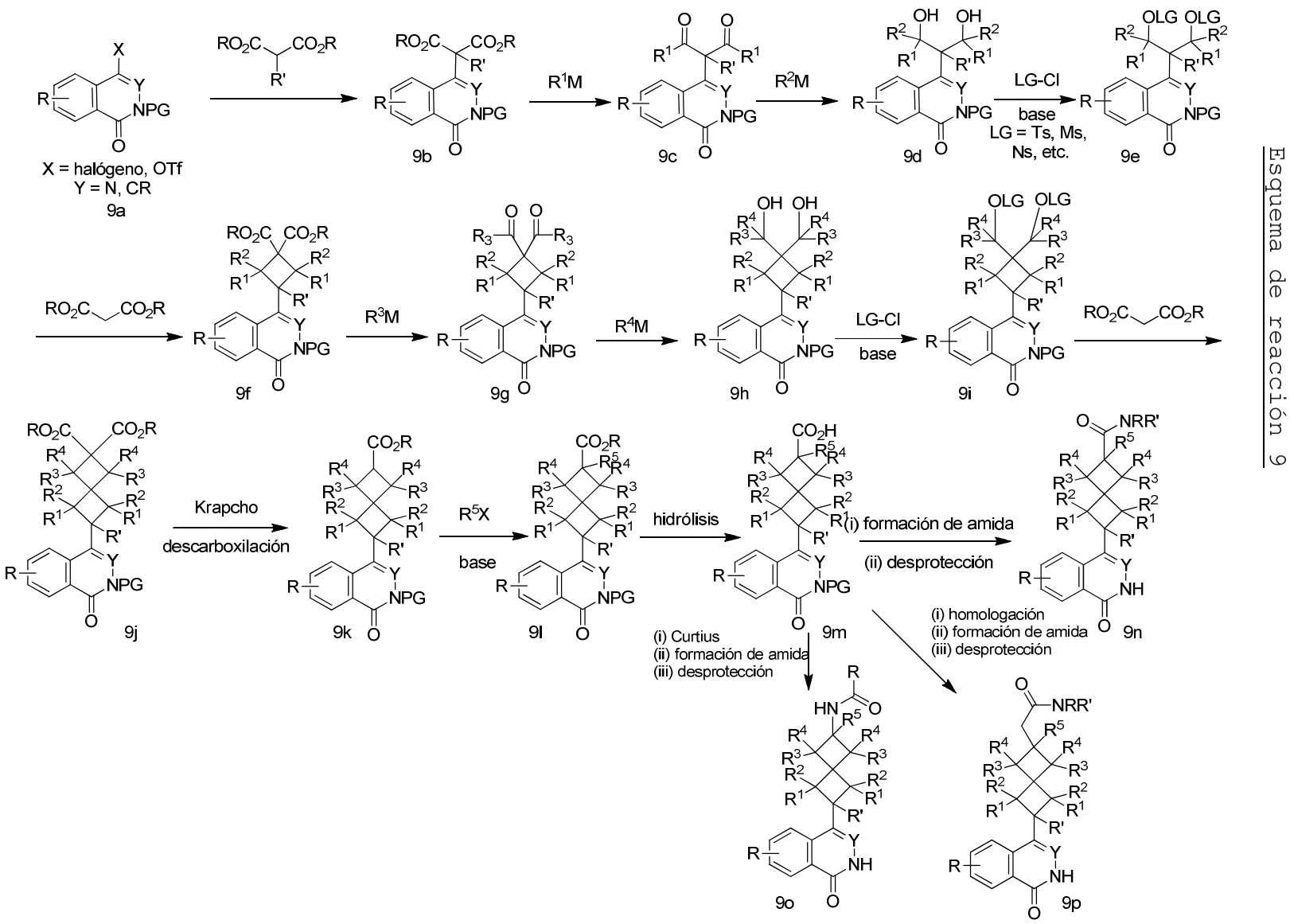
Esquema de reacción 7

El Esquema de reacción 7 muestra una síntesis de isoquinolinonas objetivo **4e-f**, a partir del Intermediario **4a** espiro[3,3]heptano, que puede estar comercialmente disponible o prepararse mediante métodos de la literatura. De manera análoga a la secuencia descrita anteriormente en el Esquema de reacción 6, se obtiene el Intermediario **7c** común. Luego de la activación mediante un reactivo adecuado, tal como HATU, BOP o cloruro de oxalilo, el acoplamiento subsiguiente con una amina proporciona acceso a las amidas **7d**. De manera alternativa, el Intermediario **7c** se puede convertir en el análogo heterocíclico **4e** como se describe en el Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 8



El Esquema de reacción 8 comienza con el Intermediario **7c** ácido, que se somete a un protocolo de homologación como se describe en el Esquema de reacción 5. El precursor homologado **8a** luego se convierte a las amidas **8c** o heterociclos **8b** objetivos como se describe en el Esquema de reacción 4.

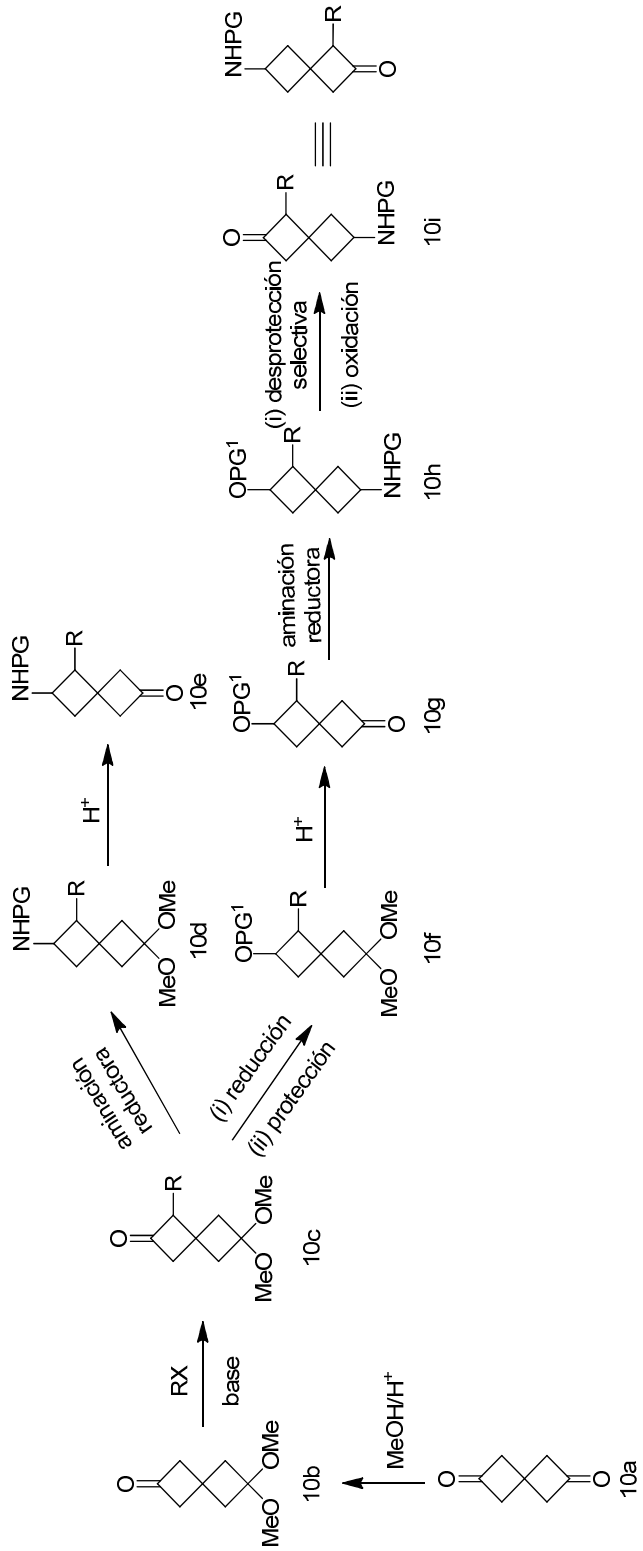


Esquema de reacción 9

El Esquema de reacción 9 describe la vía general para acceder a los espiro[3,3]heptanos **9n-p** sustituidos y constituye una serie de adiciones de malonato, funcionalizaciones y continuas adiciones de malonato para construir sistemas de espiroheptano derivatizados en forma variada. La secuencia comienza con un acoplamiento del heterociclo activado **9a** (ya sea comercialmente disponible o preparado mediante un procedimiento conocido) con malonato en condiciones de reacción S_NAr en presencia de bases tales como NaH, NaO*t*Bu, LiHMDS y similares, u opcionalmente en condiciones de catálisis con cobre que impliquen, entre otros, CuI y un ligando como L-prolina, para obtener el malonato **9b**. El tratamiento subsiguiente de **9b** con un reactivo organometálico tales como especies de organolitio, organomagnesio, organozinc u organoaluminio en donde R^1 = H, alquilo, arilo o heteroarilo pueden obtener los derivados **9c**. La adición continua de las especies organometálicas previamente mencionadas produce el diol **9d**. Las especies organometálicas se pueden representar mediante fuentes de hidruro, tales como LAH, $NaBH_4$, y agentes reductores similares, lo que da como resultado análogos en donde R^1, R^2, etc. = H. El diol **9d** luego se activa con TsCl, MsCl, NsCl o reactivos

similares en presencia de bases, tales como piridina, TEA o DIEA para obtener el derivado **9e**, que luego se condensa aún más con un malonato para obtener el ciclobutano **9f**. La repetición de la secuencia anterior luego da como resultado el análogo de espiro[3,3]heptano malonato **9j**. La posterior descarboxilación de Krapcho en solventes, tales como DMSO húmedo y opcionalmente en presencia de sales, tales como LiCl, y la hidrólisis posterior proporcionan el análogo **9m**. El compuesto **9m** luego se convierte directamente, o después de la respectiva redisposición de Curtius, en los derivados objetivos **9n-p** usando los métodos descritos en los Esquemas de reacción 1 a 8.

Esquema de reacción 10



El Esquema de reacción 10 muestra vías hacia los espiroheptanos sustituidos, en donde la derivatización ocurre en el anillo de ciclobutano superior del compuesto **10e** o en el anillo inferior en **10i**. La dicetona **10a** comercialmente disponible (o preparada mediante un procedimiento conocido) se convierte en el monocetal **10b** y posteriormente se funcionaliza usando RX, tales como haluros de alquilo en presencia de una base, tal como LiHMDS, LDA, etc., para proporcionar el análogo sustituido **10c**. La aminación reductora en condiciones adecuadas (como amina/$NaBH_4$/metanol) da como resultado el análogo **10d**. La escisión resultante del grupo cetal en condiciones ácidas, tales como TsOH o HCl, desenmascara la cetona **10e**. De manera alternativa, el Intermediario **10c** puede reducirse y protegerse en la porción de alcohol de la molécula para obtener el compuesto **10f**. Después de la escisión cetal y aminación reductora descritas anteriormente puede obtenerse el compuesto **10h**. Por último, la desprotección selectiva y la oxidación del alcohol adquirido proporcionan el objetivo **10i**. Las cetonas **10e** y **10i** pueden utilizarse en los Esquemas de reacción 3 y 6 como materiales de inicio para proporcionar los espiro[3,3]heptano objetivo sustituidos respectivos.

La purificación de los intermediarios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó

con cartuchos de SiO_2 previamente rellenados, que se eluyeron con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo mediante el uso de columnas C18 que se eluyeron con gradientes de Solvente A (90 % H_2O, 10 % MeOH, 0.1 % TFA) y Solvente B (10 % H_2O, 90 % MeOH, 0.1 % TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Solvente A (90 % H_2O, 10 % ACN, 0.1 % TFA) y Solvente B (10 % H_2O, 90 % ACN, 0.1 % TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Solvente A (98 % H_2O, 2 % ACN, 0.05 % TFA) y Solvente B (98 % ACN, 2 % H_2O, 0.05 % TFA, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5 µ 30 x 100 mm, gradiente de 25 min de 0-100 % B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0.1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0.1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; solvente A: agua con 20 mM de acetato de amonio; solvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 20 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 ml/min.

A menos que se indique lo contrario, el análisis de los productos finales se realizó mediante HPLC analítica de fase inversa.

Método A: columna SunFire C18 (3.5 µm C18, 3.0 x 150 mm). Se usó la elución del gradiente (1.0 ml/min) de 10-100% de Solvente B durante 10 min y luego 100% de Solvente B

durante 5 min. El Solvente A es (95% de agua, 5% de acetonitrilo, 0.05% de TFA) y el Solvente B es (5% de agua, 95% de acetonitrilo, 0.05% de TFA, UV 254 nm).

Método B: columna XBridge Phenyl (3.5 µm C18, 3.0 x 150 mm). Se usó la elución del gradiente (1.0 ml/min) de 10-100% de Solvente B durante 10 min y luego 100% de Solvente B durante 5 min. El Solvente A es (95% de agua, 5% de acetonitrilo, 0.05% de TFA) y el Solvente B es (5% de agua, 95% de acetonitrilo, 0.05% de TFA, UV 254 nm).

Método C: Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 40 ° C; gradiente: 0.5 min de retención a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 min, luego, una retención de 0.5 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min.

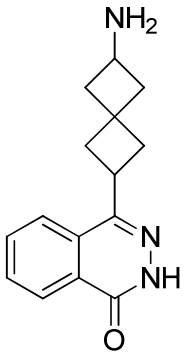
Método D: Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 40 ° C; gradiente: 0.5 min de retención a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 min, luego, una retención de 0.5 min a 100 % de B; flujo: 0.5 ml/min.

Método E: Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05%

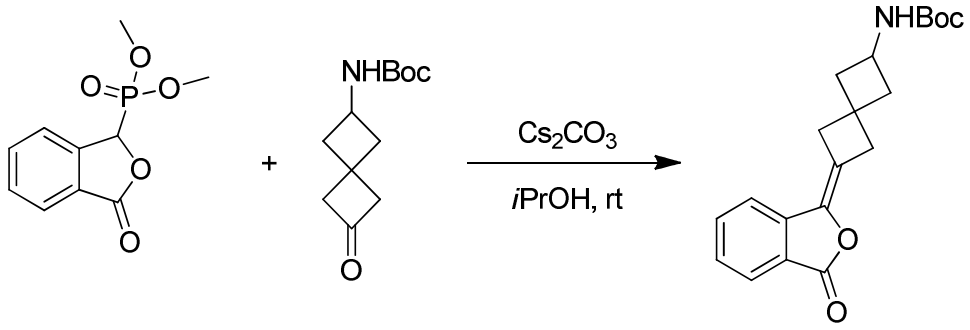
de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; temperatura: 50 ° C; gradiente: 0-100% de B en 3 minutos; flujo: 1.11 ml/min.

Método F: Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 ° C; gradiente: 0-100% de B en 3 minutos; flujo: 1.11 ml/min.

Intermediario 1: 4-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona, 2 TFA



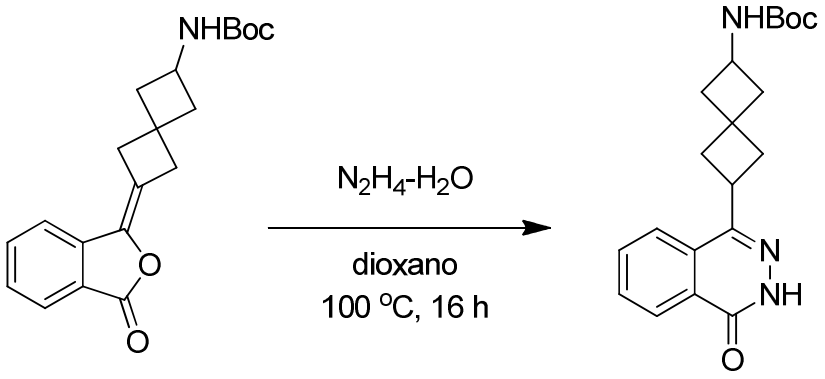
Intermediario 1A: (6-(3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo*



(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)fosfonato de dimetilo (0.591 g, 2.44 mmol) (*J. Med. Chem.* 2008, *51*, 6581)

y 6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo* (0.500 g, 2.22 mmol) se disolvieron en iPrOH anhidro (14.80 ml). Luego se agregó carbonato de cesio (0.868 g, 2.66 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se formó una suspensión blanca espesa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener 0.740 g (98 % de rendimiento) de Intermediario 1A como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 342.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.12 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.09 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.97 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

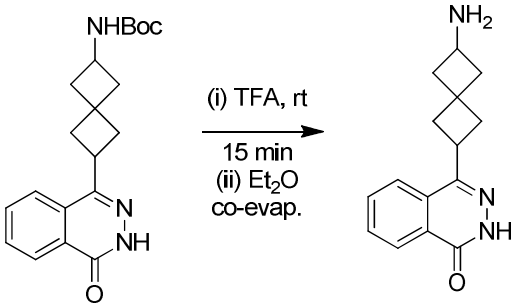
Intermediario 1B: (6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo*



Se colocó Intermediario 1A (0.740 g, 2.17 mmol) en un vial de presión, luego se agregaron secuencialmente

dioxano (10 ml) e hidrato de hidrazina (1.58 ml, 32.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 20 a 100 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener 0.703 g (91% de rendimiento) de Intermediario 1B como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 356.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.84 (quin, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

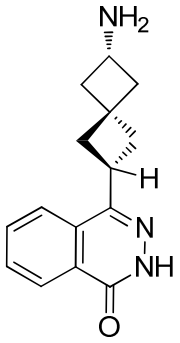
Intermediario 1:



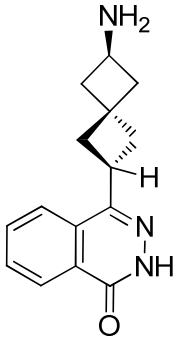
Se disolvió el Intermediario 1B (0.105 g, 0.295 mmol) en TFA puro (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El TFA se eliminó a presión reducida, luego el residuo se coevaporó con Et_2O (3x5

ml) y se secó al vacío para obtener 0.140 g (98% de rendimiento) de Intermediario 1 como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 256.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, *J*=11.7, 8.6 Hz, 1H).

Intermediario 2: 4-((*aR*)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona, TFA

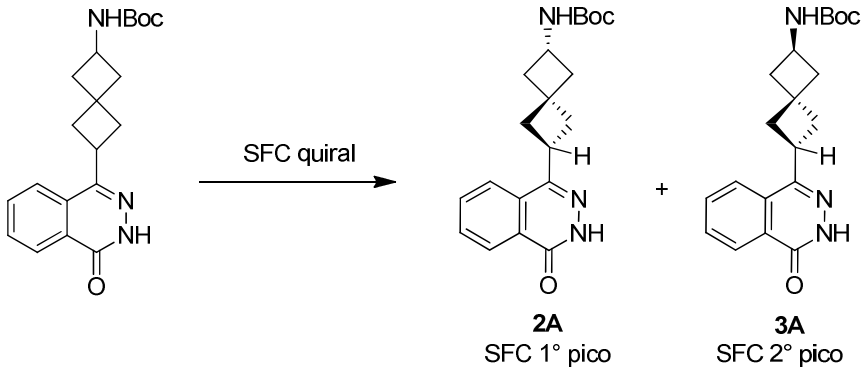


Intermediario 3: 4-((*aS*)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona, TFA



Intermediario 2A: ((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Intermediario 3A: ((*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo*

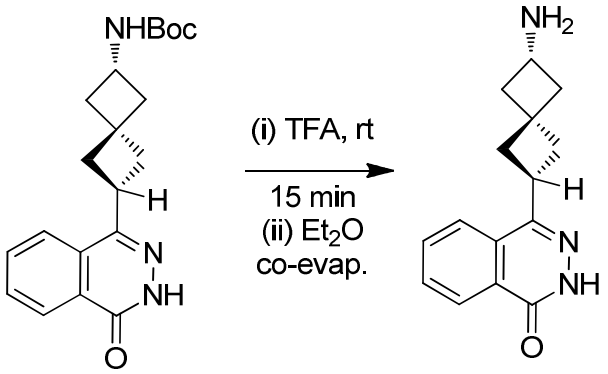


El Intermediario 1B (0.100 g, 0.281 mmol) se separó en SFC quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALCEL® OJ, 21 x 250 mm, 5 µ; fase móvil: 15 % de metanol / 85% CO_2; condiciones de flujo: 45 ml/min, 120 Bar, 40 °C; longitud de onda del detector: 220 nm). El primer pico se recolectó a los 5.12 min y se concentró para obtener el Intermediario 2A (0.046 g, 46% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 356.1 $(M+H)^+$; *ee* > 99%; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.85 (quin, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

El segundo pico se recolectó a los 6.36 min y se concentró para obtener el Intermediario 3A (0.049 g, 49% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI)

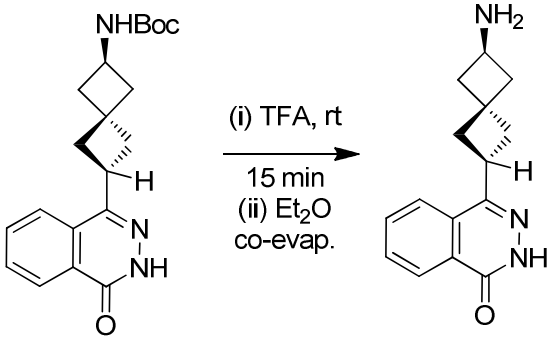
m/z: 356.1 $(M+H)^+$; *ee* = 99%; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Intermediario 2:



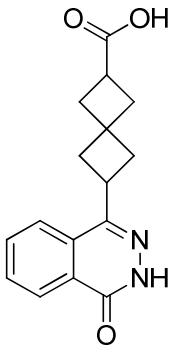
El Intermediario 2A (40 mg, 0.113 mmol) se disolvió en TFA puro (1.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. TFA se eliminó a presión reducida, luego el residuo se coevaporó con Et_2O (5x10 ml) y se secó al vacío para obtener Intermediario 2 (41 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 256.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, *J*=11.7, 8.6 Hz, 1H).

Intermediario 3:

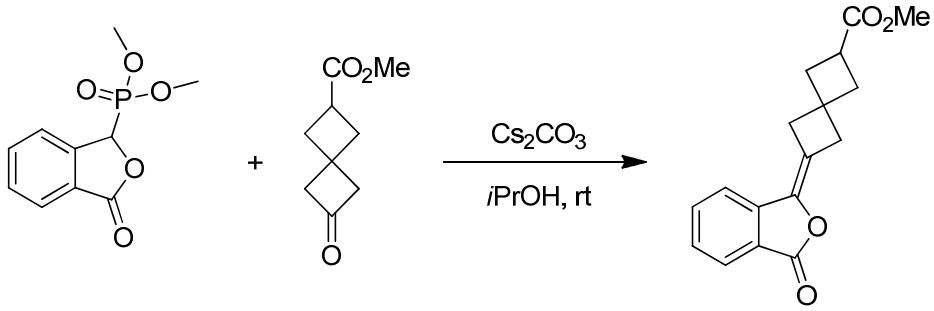


Se disolvió el Intermediario 3A (40 mg, 0.113 mmol) en TFA puro (1.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El TFA se eliminó a presión reducida, el residuo se coevaporó con Et_2O (5 x 10 ml) y se secó al vacío para obtener el Intermediario 3 (41 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 256.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, *J*=11.7, 8.6 Hz, 1H).

Intermediario 4: ácido 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxílico

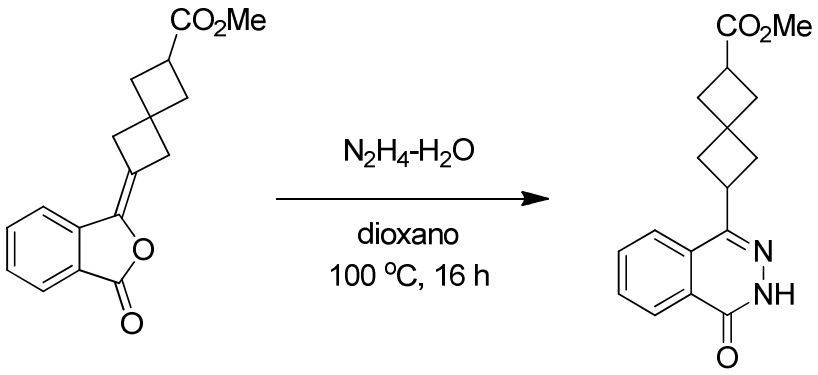


Intermediario 4A: 6-(3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de metilo



(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)fosfonato de dimetilo (1.584 g, 6.54 mmol) (*J. Med. Chem.* 2008, *51*, 6581) y 6-oxoespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de metilo (1.00 g, 5.95 mmol) se disolvieron en iPrOH anhidro (39.6 ml). Luego, se agregó carbonato de cesio (2.13 g, 6.54 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se formó una suspensión blanca espesa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 10 a 100 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el Intermediario 4A (1.61 g, 95% de rendimiento) como un jarabe de color ámbar. MS(ESI) *m/z*: 285.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.66 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.24 - 3.07 (m, 4H), 2.52 - 2.36 (m, 5H).

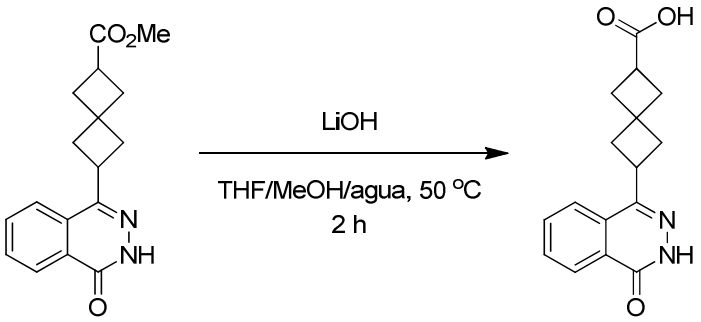
Intermediario 4B: 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de metilo



Se colocó Intermediario 4A (1.61 g, 5.66 mmol) en un vial de presión, y se agregaron secuencialmente dioxano (15 ml) e hidrato de hidrazina (0.824 ml, 17.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (2x100 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 1 a 15 % de MeOH/DCM) para obtener el Intermediario 4B (1.185 g.70% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 299.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 3.83 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H),

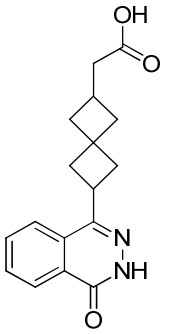
2.40 - 2.22 (m, 4H), 2.11 (d, *J*=8.6 Hz, 2H).

Intermediario 4:

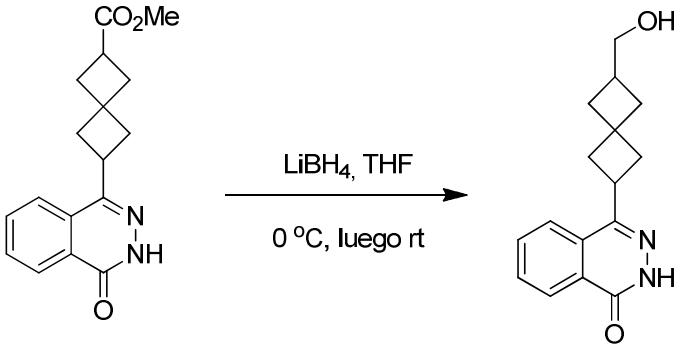


Se disolvió el Intermediario 4B (0.500 g, 1.68 mmol) en THF (7.0 ml) y MeOH (1.397 ml), luego se agregó LiOH (1 M en agua) (5.03 ml, 5.03 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.387 ml, 5.03 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Intermediario 4 (0.261 g, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 285.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.95 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (d, *J*=8.4 Hz, 2H).

Intermediario 5: ácido 2-(6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)acético



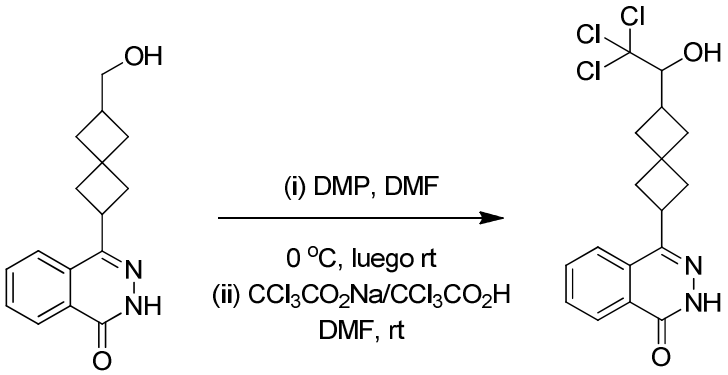
Intermediario 5A: 4-(6-(hidroximetil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



Se disolvió Intermediario 4B (0.150 g, 0.503 mmol) en THF anhidro (7.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Luego se agregó $LiBH_4$ (0.027 g, 1.257 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min más. Luego se eliminó el baño de hielo, la reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se agregó más $LiBH_4$ (0.027 g, 1.257 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl

(acuoso; ~5 ml; PRECAUCIÓN: desprendimiento de gas de hidrógeno) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso (25 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 1 a 15 % de MeOH/DCM) para obtener el Intermediario 5A (0.108 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 271.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 4.40 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.34 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 5H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.66 (dd, *J*=11.3, 6.9 Hz, 1H).

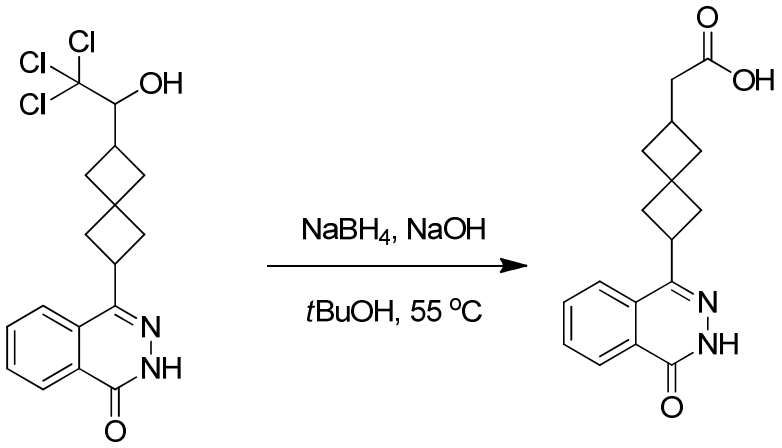
Intermediario 5B: 4-(6-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



A una solución de Intermediario 5A en DMF anhidra (4.0 ml) se agregó DMP (0.203 g, 0.479 mmol) a 0 °C en una atmósfera de Ar. El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se

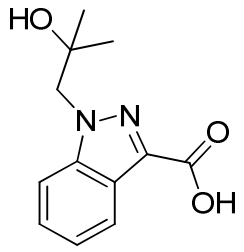
agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se agregaron rápidamente tricloroacetato de sodio (0.244 g, 1.318 mmol) y ácido tricloroacético (0.215 g, 1.318 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Se agregaron más tricloroacetato de sodio (0.488 g, 2.636 mmol) y ácido tricloroacético (0.430 g, 2.636 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso (~5 ml; PRECAUCIÓN: desprendimiento de dióxido de carbono), y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x50 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 1 a 10 % de MeOH/DCM) para obtener el Intermediario 5B (0.085 g, 55% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 386.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.77 (m, 3H), 6.57 (dd, *J*=15.4, 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 2H).

Intermediario 5:

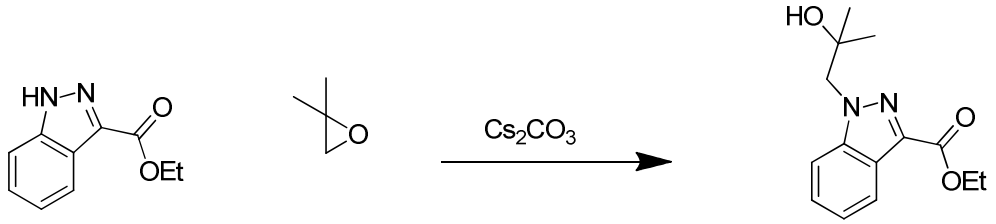


A una solución/suspensión de Intermediario 5B (0.050 g, 0.129 mmol) en tBuOH (3.0 ml), se agregó hidróxido de sodio recién convertido en polvo (0.017 g, 0.426 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 10 min, luego se agregó borohidruro de sodio (7.32 mg, 0.193 mmol). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 55 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida, luego el residuo se disolvió en MeOH/DMF/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 5 (5.1 mg, 13% de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 299.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, THF-d_8) δ 11.35 (br. s., 1H), 8.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 3.68 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.50 - 2.23 (m, 6H), 2.21 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.99 (ddd, *J*=11.5, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J*=10.8, 8.1 Hz, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H).

Intermediario 6: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



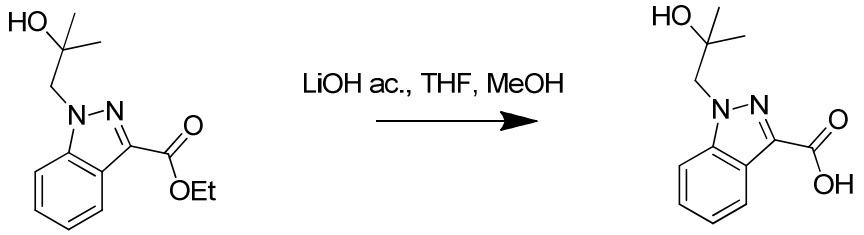
Intermediario 6A: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etilo



A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0.39 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0.088 ml, 0.99 mmol), se agregó acetonitrilo (1.5 ml). A esta mezcla se agregó Cs_2CO_3 (193 mg, 0.591 mmol). El vial se selló y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el Intermediario 6A (45 mg, 43.5% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS(ESI) *m/z*: 263.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 8.24 (dt, *J*=8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 -

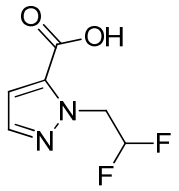
7.43 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J*=8.0, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 4.52 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H).

Intermediario 6:

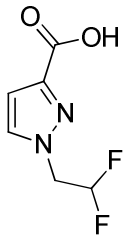


A una solución de Intermediario 6A (45 mg, 0.17 mmol) en THF (1 ml), se agregó LiOH acuoso 1M (0.20 ml, 0.20 mmol) y luego MeOH (0.3 ml). La mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se agregó LiOH acuoso 1M (0.1 ml, 0.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente para eliminar los solventes volátiles. La solución se diluyó con H_2O, luego se acidificó con HCl 1 N (~0,3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el Intermediario 6 (40 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 235.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 8.27 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

Intermediario 7: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

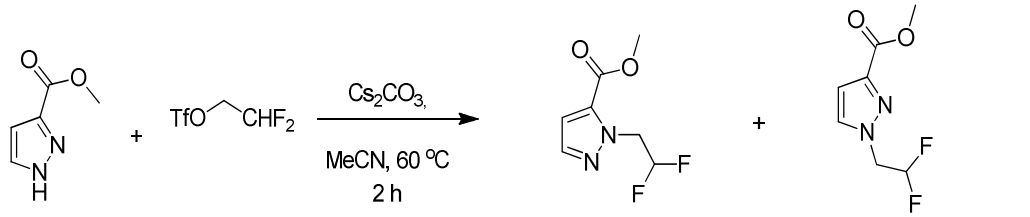


Intermediario 8: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediario 7A: 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermediario 8A: 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



Intermediario 7A
pico 1, que se eluyó a ~25% EtOAc

Intermediario 8A
pico 2, que se eluyó a ~45% EtOAc

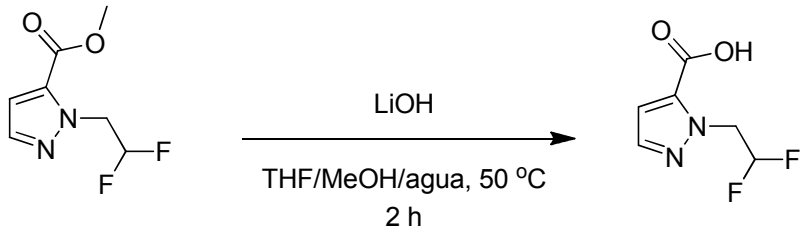
Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0.500 g, 3.96 mmol) en MeCN seco (30 ml), luego se agregó trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (0.633 ml, 4.76 mmol), y a continuación, carbonato de cesio (1.94 g, 5.95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. Luego se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (el sólido se cargó en CELITE®): 0-60 % EtOAc/Hex, lo cual generó dos productos.

Intermediario 7A (0.271 g, 36% de rendimiento) como un jarabe incoloro: el pico 1 se eluyó a ~25 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 190.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.31 - 5.95 (m, 1H), 4.98 (td, *J*=13.1, 4.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -122.87 (s, 2F).

Intermediario 8A: (0.398 g, 53% de rendimiento) como un jarabe incoloro: el pico 2 se eluyó a ~45 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 190.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.29 - 5.94 (m, 1H), 4.55 (td, *J*=13.4, 4.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -122.42 (s, 2F).

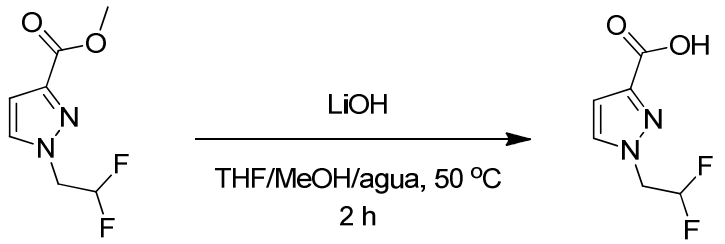
Intermediario 7:



Se disolvió el Intermediario 7A (0.398 g, 2.093 mmol) en THF (8.7 ml) y se agregaron MeOH (1.7 ml) y LiOH (1 M en agua) (6.28 ml, 6.28 mmol). La reacción se calentó a 50

°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.484 ml, 6.28 mmol), luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante preparativa para obtener el Intermediario 7 (0.173 g, 46.9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 176.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (br. s., 1H), 7.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.12 (m, 1H), 4.98 (td, *J*=14.5, 4.0 Hz, 2H).

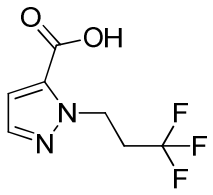
Intermediario 8:



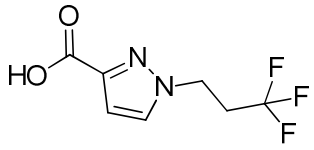
Se disolvió el Intermediario 8A (0.271 g, 1.43 mmol) en THF (5.9 ml) y MeOH (1.2 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (4.28 ml, 4.28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.329 ml, 4.28 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 8 (0.177 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 176.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (td, *J*=15.2, 3.7 Hz, 2H).

Intermediario 9: ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)-

1*H*-pirazol-5-carboxílico

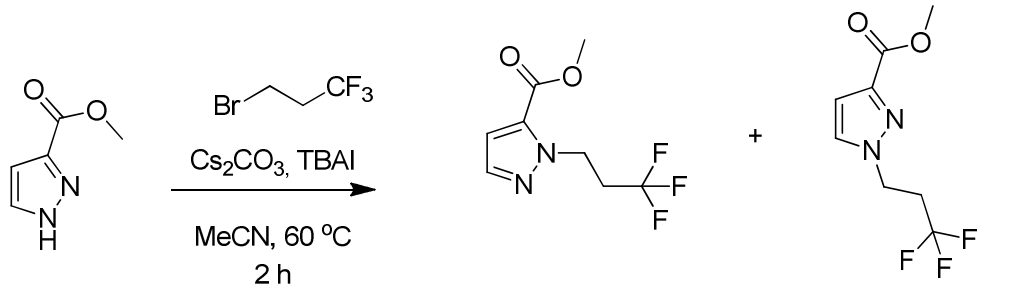


Intermediario 10: ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediario 9A: 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermediario 10A: 1-(3,3,3-trifluoropropil)- 1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



Intermediario 9A
que se eluyó a ~20% EtOAc

Intermediario 10A
que se eluyó a ~40% EtOAc

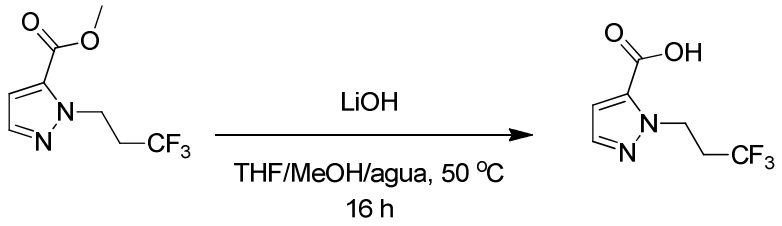
Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0.500 g, 3.96 mmol) en MeCN seco (30 ml), se agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (0.507 ml, 4.76 mmol), y luego carbonato de cesio (1.938 g, 5.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se agregó más 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (0.507 ml,

4.76 mmol) y luego TBAI (0.146 g, 0.396 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 h. Se agregaron más carbonato de cesio (1.938 g, 5.95 mmol), TBAI (0.146 g, 0.396 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (0.507 ml, 4.76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. Luego se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (el sólido se cargó en CELITE®, 0-55% EtOAc/Hex), lo cual generó dos productos.

El Intermediario 9A (0.228 g, 26% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~20 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 222.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -65.71 (s, 3F).

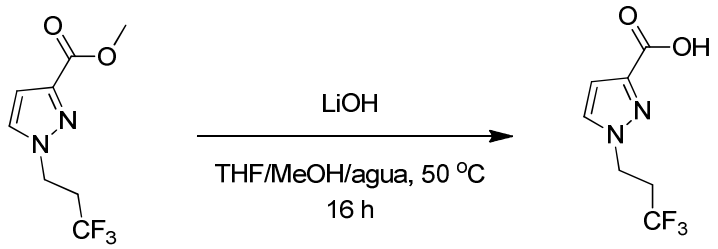
El Intermediario 10A (0.257 g, 29% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~40 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 222.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.79 (qt, *J*=10.3, 7.2 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -65.66 (s, 3F).

Intermediario 9:



El Intermediario 9A (0.228 g, 1.026 mmol) se disolvió en THF (4.3 ml) y MeOH (0.9 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (3.08 ml, 3.08 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.237 ml, 3.08 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 9 (0.115 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 208.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.47 (br. s., 1H), 7.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.77 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.83 (qt, *J*=11.3, 6.8 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -64.15 (s, 3F).

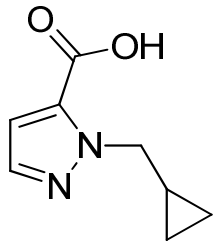
Intermediario 10:



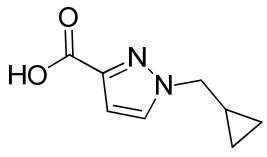
Se disolvió el Intermediario 10A (0.257 g, 1.157 mmol) en THF (4.8 ml) y MeOH (1.0 ml), luego se agregó

LiOH (1 M in agua) (3.47 ml, 3.47 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.267 ml, 3.47 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 10 (0.173 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 208.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.67 (br. s., 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.91 (qt, *J*=11.2, 6.9 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -64.10 (s, 3F).

Intermediario 11: ácido 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



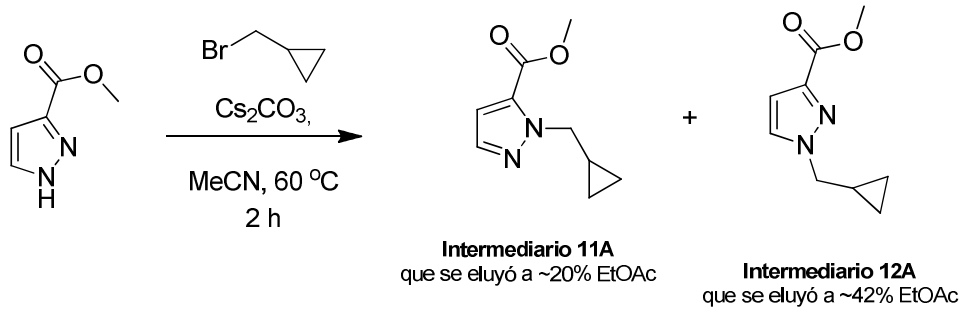
Intermediario 12: ácido 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediario 11A: 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermediario 12A: 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-

3-carboxilato de metilo



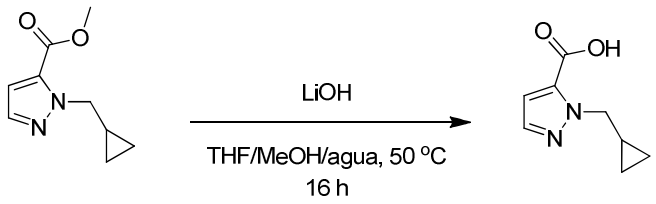
Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0.500 g, 3.96 mmol) en MeCN seco (30 ml), se agregó (bromometil)ciclopropano (0.461 ml, 4.76 mmol) y luego carbonato de cesio (1.94 g, 5.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Luego se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, 0-55% EtOAc/Hex), lo cual generó dos productos.

El Intermediario 11A (0.197 g, 28% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~20 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 180.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H).

El Intermediario 12A (0.415 g, 58% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~42 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 180.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (d,

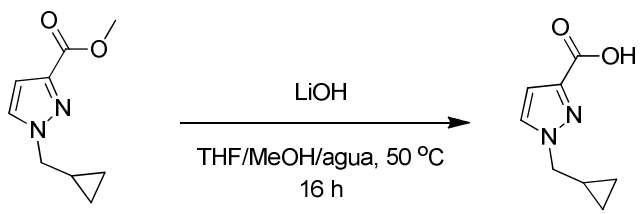
J=2.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.32 (quint, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 2H), 0.45 - 0.36 (m, 2H).

Intermediario 11:



Se disolvió el Intermediario 11A (0.197 g, 1.093 mmol) en THF (4.6 ml) y MeOH (0.9 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (3.28 ml, 3.28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.25 ml, 3.3 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 11 (118 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 167.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.30 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.50 - 0.41 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

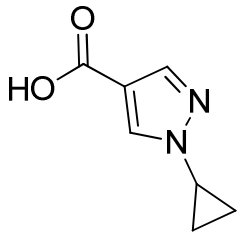
Intermediario 12:



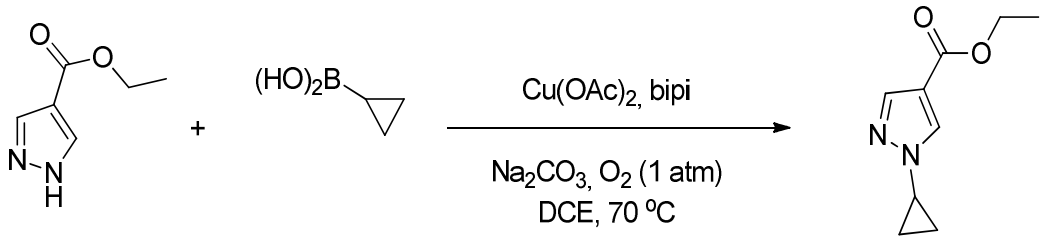
Se disolvió el Intermediario 12A (0.415 g, 2.30

mmol) en THF (9.6 ml) y MeOH (1.92 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (6.91 ml, 6.91 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.532 ml, 6.91 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 12 (270 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 167.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.55 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.38 - 1.15 (m, 1H), 0.62 - 0.47 (m, 2H), 0.44 - 0.30 (m, 2H).

Intermediario 13: ácido 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



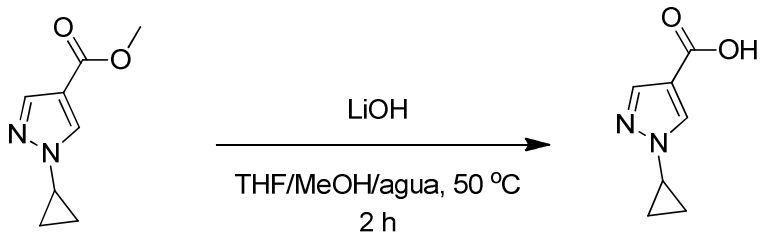
Intermediario 13A: 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo.



Se disolvió 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.500 g, 3.57 mmol) en DCE (25 ml), luego se agregaron ácido

ciclopropilborónico (0.613 g, 7.14 mmol) y carbonato de sodio (0.756 g, 7.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, y luego se agregaron una mezcla de 2,2'-bipiridina (0.557 g, 3.57 mmol) y acetato de cobre(II) (0.648 g, 3.57 mmol) a la mezcla de reacción en un lote. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de oxígeno (1 atm) durante 24 h. Se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se combinó, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0 a 65 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener Intermediario 13A (0.460 g, 72% de rendimiento) como un jarabe incoloro. MS(ESI) *m/z*: 181.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.28 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.62 (tt, *J*=7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

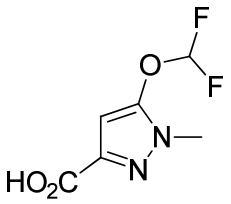
Intermediario 13:



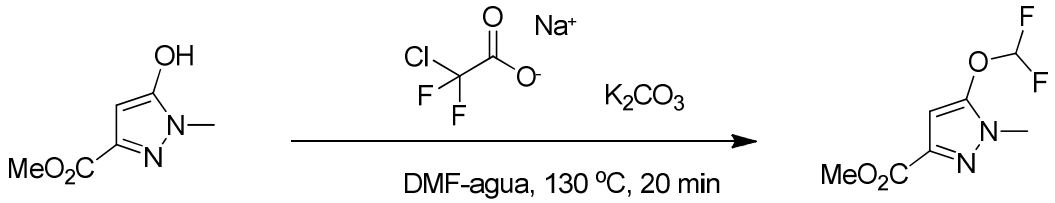
Se disolvió el Intermediario 13A (0.460 g, 2.77 mmol) en THF (11.5 ml) y MeOH (2.3 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (8.30 ml, 8.30 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA

(0.64 ml, 8.3 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 13 (0.307 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 152.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.28 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.79 (tt, *J*=7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 2H).

Intermediario 14: ácido 5-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



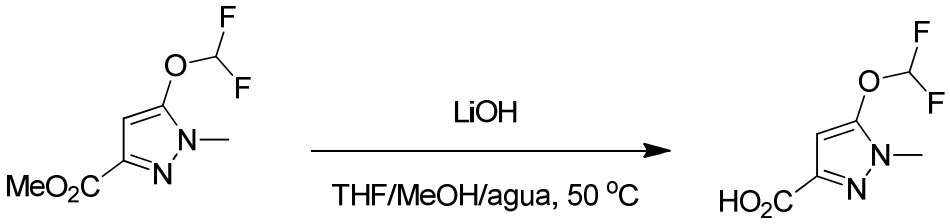
Intermediario 14A: 5-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (*J. Med. Chem.*, 54:8174 (2011)) (0.35 g, 2.24 mmol), K_2CO_3 (0.62 g, 4.48 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0.684 g, 4.48 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5x) y salmuera, se

secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-80% EtOAc/Hex) para obtener el Intermediario 14A (0.373 g, 81% de rendimiento) como un jarabe incoloro. MS(ESI) *m/z*: 207.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.44 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.46 (t, *J*=72.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -84.02 (s, 2F).

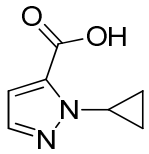
Intermediario 14: ácido 5-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



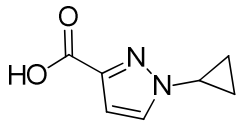
Se disolvió el Intermediario 14A (0.373 g, 1.81 mmol) en THF (7.5 ml) y MeOH (1.5 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (5.43 ml, 5.43 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.42 ml, 5.4 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 14 (0.230 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 192.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (t, *J*=70.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.74 (s, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -84.72 (s, 2F).

Intermediario 15: ácido 1-(ciclopropil)-1*H*-pirazol-

5-carboxílico

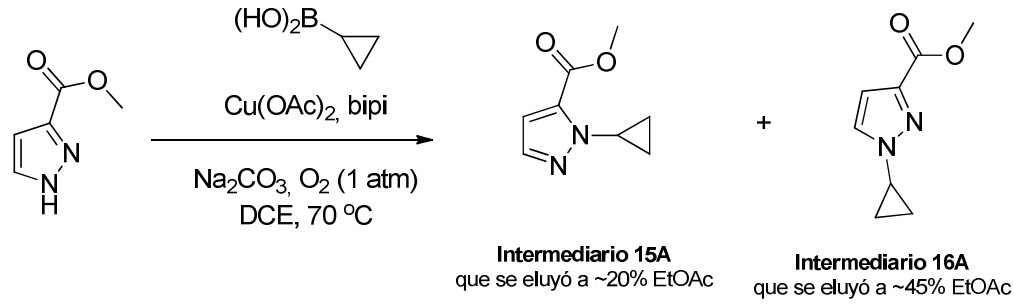


Intermediario 16: ácido 1-(ciclopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediario 15A: 1-(ciclopropil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermediario 16A: 1-(ciclopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



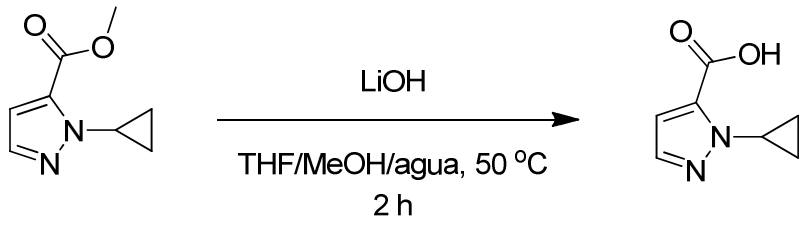
Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato (0.500 g, 3.96 mmol) de metilo en DCE (25 ml), luego se agregaron ácido ciclopropilborónico (0.681 g, 7.93 mmol) y carbonato de sodio (0.840 g, 7.93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, y luego se agregó una mezcla de 2,2’-bipiridina (0.619 g, 3.96 mmol) y acetato de cobre(II) (0.720 g, 3.96 mmol) en un lote. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de oxígeno (1 atm) durante 2 d. Se agregó solución acuosa

saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, 0-65% EtOAc/Hex), lo cual generó dos productos.

El Intermediario 15A (0.119 g, 18% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~20 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 167.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

El Intermediario 16A (0.371 g, 56% de rendimiento) como un jarabe incoloro se eluyó a ~45 % de EtOAc. MS(ESI) *m/z*: 167.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 77.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (tt, *J*=7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H).

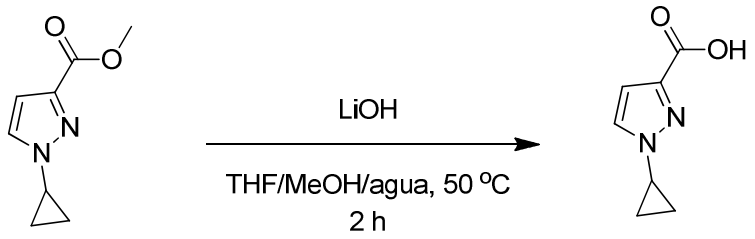
Intermediario 15:



Se disolvió el Intermediario 15A (0.119 g, 0.716 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (0.6 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (2.15 ml, 2.15 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA

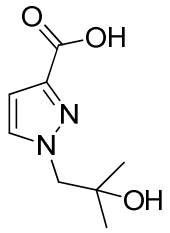
(0.166 ml, 2.15 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 15 (0.064 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 152.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.31 (br. s., 1H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.40 (tt, *J*=7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H).

Intermediario 16:

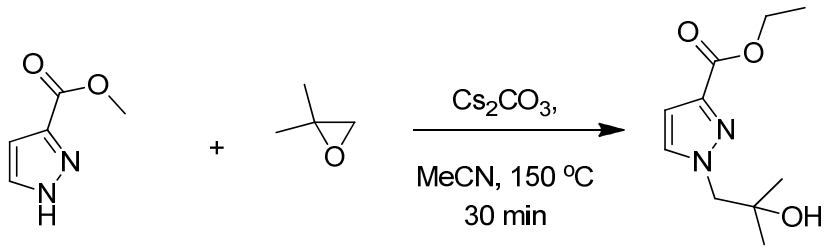


Se disolvió el Intermediario 16A (0.371 g, 2.23 mmol) en THF (9.3 ml) y MeOH (1.9 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (6.7 ml, 6.7 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.516 ml, 6.70 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 16 (0.215 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 152.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.59 (br. s., 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.82 (tt, *J*=7.5, 3.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 2H).

Intermediario 17: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



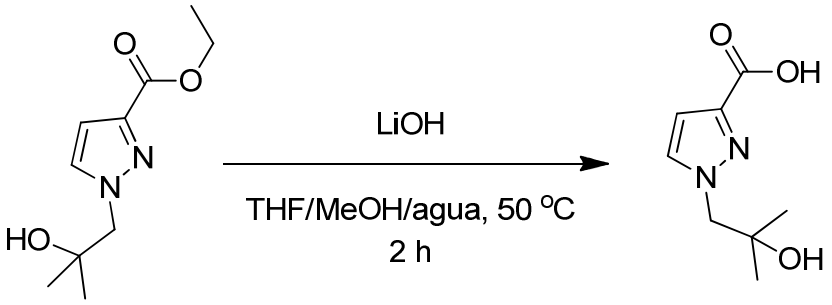
Intermediario 17A: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0.500 g, 3.96 mmol) en MeCN seco (12 ml), se agregó 2,2-dimetiloxirano (0.531 ml, 5.95 mmol) y luego, carbonato de cesio (1.94 g, 5.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (la transesterificación se produjo al agregar EtOAc). El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, 20-100% EtOAc/Hex), lo cual produjo Intermediario 17A (0.305 g, 36% de rendimiento) como un jarabe incoloro. MS(ESI) *m/z*: 213.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.39

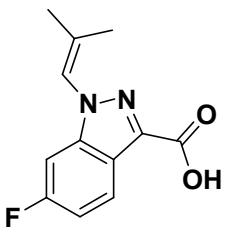
(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

Intermediario 17:



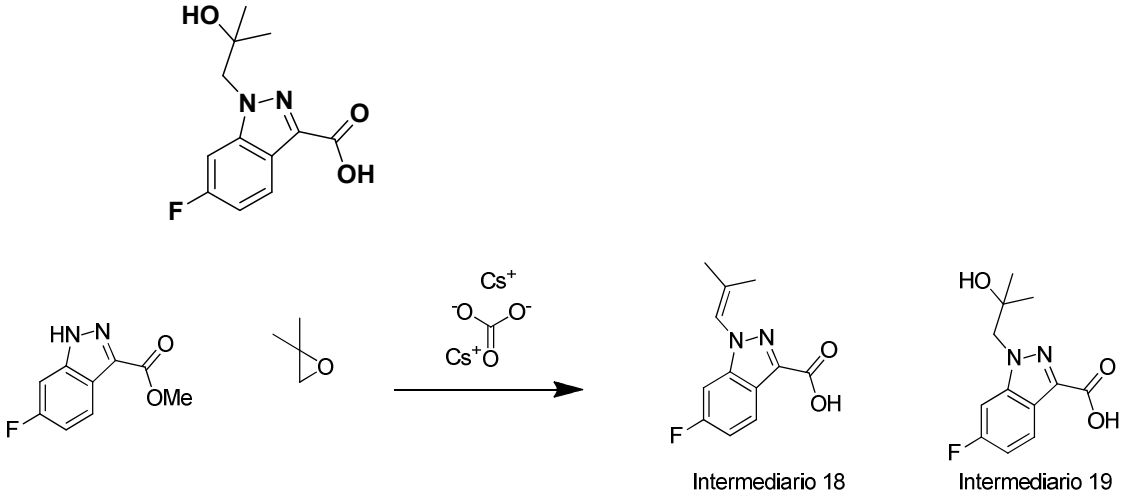
Se disolvió el Intermediario 17A (0.305 g, 1.44 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (1.2 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (4.31 ml, 4.31 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.332 ml, 4.31 mmol), y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 17 (0.239 g, 90% de rendimiento) como un jarabe incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) *m/z*: 184.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).

Intermediario 18: ácido 6-fluoro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico



Intermediario 19: ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-

metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



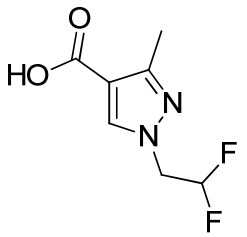
A un vial que contenía 6-fluoro-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1.03 mmol) en DMF (3 ml), se agregaron 2,2-dimetiloxirano (0.458 ml, 5.15 mmol) y Cs_2CO_3 (403 mg, 1.236 mmol). El vial se selló, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (que se eluyó con MeOH/DCM). Se recolectaron dos fracciones: primera fracción: 5 % de MeOH; segunda fracción: 8 % de MeOH.

La primera fracción produjo el Intermediario 18 (26 mg, 11%). MS(ESI) 235.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (br. s., 1H), 8.05 (dd, *J*=9.1, 5.5 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J*=9.9, 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (td, *J*=9.3, 2.3 Hz, 1H), 1.93 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.79 (d, *J*=1.4 Hz, 3H).

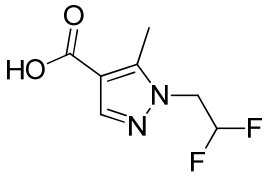
La segunda fracción produjo el Intermediario 19 (90

mg, 36%). MS(ESI) 253.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) d 8.10 (dd, *J*=9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (td, *J*=9.1, 2.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

Intermediario 20: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

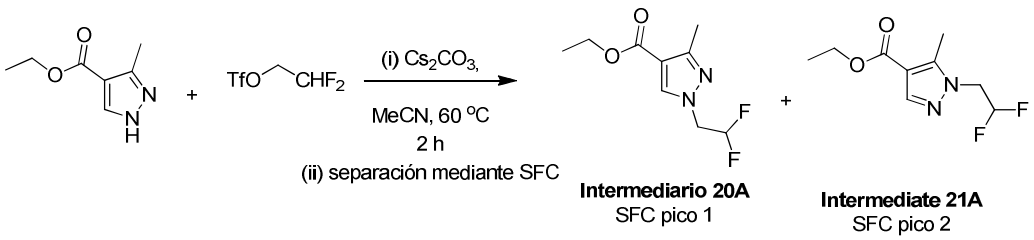


Intermediario 21: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



Intermediario 20A: 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Intermediario 21A: 1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



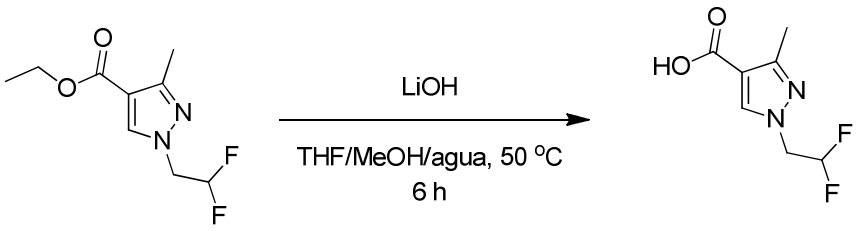
Se disolvió 3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.300 g, 1.95 mmol) en MeCN seco (15 ml), se agregó trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (0.311 ml, 2.34

mmol), y luego, carbonato de cesio (0.951 g, 2.92 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Luego se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea y se purificó adicionalmente mediante SFC quiral para obtener dos productos.

Intermediario 20A (0.056 g, 13% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) 219.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (s, 1H), 6.29 - 5.90 (m, 1H), 4.38 (td, *J*=13.4, 4.4 Hz, 2H), 4.28 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -122.64 (s, 2F).

Intermediario 21A (0.032 g, 7% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS(ESI) 219.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (s, 1H), 6.29 - 5.91 (m, 1H), 4.41 (td, *J*=13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -122.36 (s, 2F).

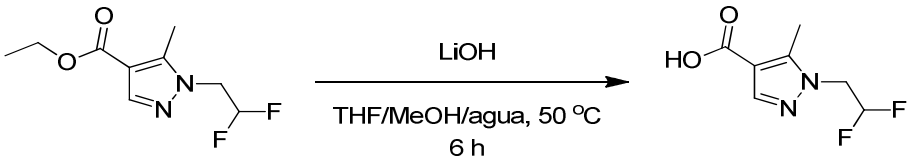
Intermediario 20:



Se disolvió el Intermediario 20A (0.056 g, 0.257

mmol) en THF (2.6 ml) y MeOH (2.6 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (0.77 ml, 0.77 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.059 ml, 0.77 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 20 (31.5 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) 190.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.56 - 6.12 (m, 1H), 4.57 (td, *J*=15.0, 3.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -122.94 (s, 2F).

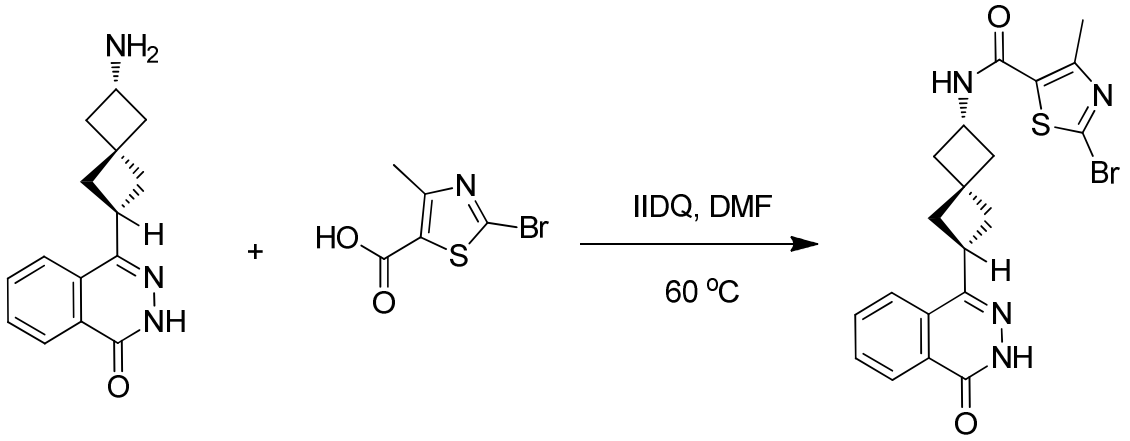
Intermediario 21:



Se disolvió el Intermediario 21A (0.032 g, 0.147 mmol) en THF (1.5 ml) y MeOH (1.5 ml), luego se agregó LiOH (1 M in agua) (0.44 ml, 0.44 mmol. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0.034 ml, 0.440 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 21 (19.2 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) 190.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.32 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 6.58 - 6.19 (m, 1H), 4.62 (td, *J*=15.2, 3.7 Hz, 2H), 2.51 (br. s., 3H); RMN-^{19}F: (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -122.32 (s,

2F).

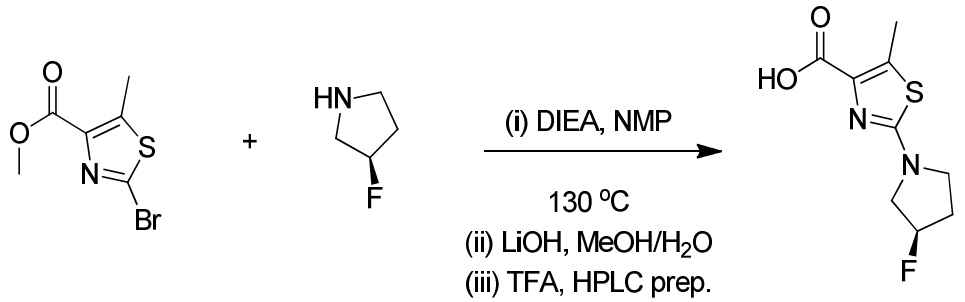
Intermediario 22: 2-bromo-4-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-5-carboxamida



Intermediario 22, TFA (128 mg, 0.347 mmol) y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (77 mg, 0.347 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (5 ml). Luego se agregó 1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolin-carboxilato de isobutilo (0.103 ml, 0.347 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se agregaron más ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (77 mg, 0.35 mmol) y 1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolin-carboxilato de isobutilo (0.103 ml, 0.347 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DMSO/MeOH/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 22 (30 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) 458.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H).

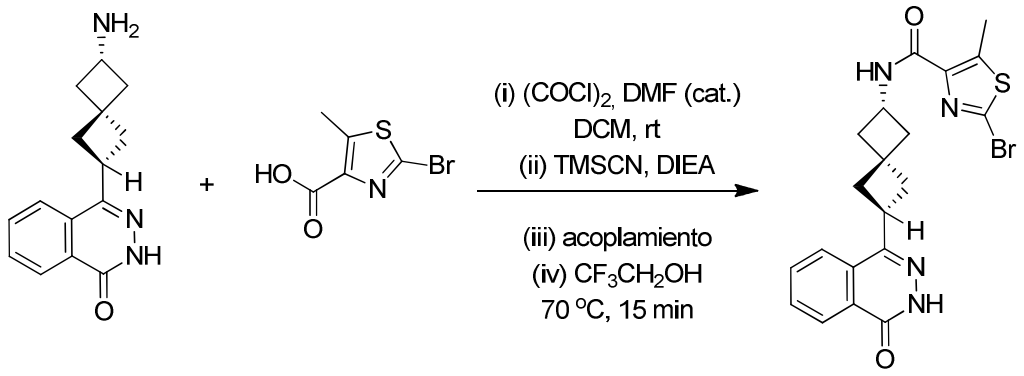
Intermediario 23: ácido (*R*)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico, TFA



Se colocaron 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (188 mg, 0.796 mmol) y (*R*)-3-fluoropirrolidina, HCl (250 mg, 1.99 mmol) en un vial de presión. Luego se agregaron NMP (3.0 ml) y DIEA (0.695 ml, 3.98 mmol). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 14 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3x50 ml), salmuera (1x50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (7.5 ml), y se agregó LiOH (acuoso, 1 M) (2.39 ml, 2.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA (0.184 ml, 2.39 mmol), el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa

para obtener Intermediario 23 (80 mg, 29% de rendimiento) como ácido hidroscópico blanco. MS(ESI) *m/z*: 231.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.54 - 5.35 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 2H).

Intermediario 24: 2-bromo-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida

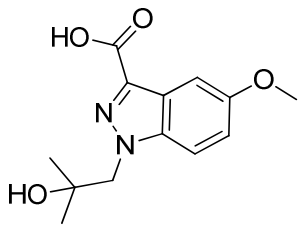


Se suspendió ácido 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxílico (118 mg, 0.532 mmol) en DCM (5 ml), y se agregó una gota de DMF. Luego se agregó por goteo cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0.725 ml, 1.45 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (se observó burbujeo; la mezcla se tornó homogénea). Luego se eliminó el DCM a presión reducida, y el cloruro ácido obtenido (jarabe marrón) se usó en la siguiente etapa. En un matraz separado, a una suspensión de Intermediario 2, HCl (141 mg, 0.483 mmol) en THF (5 ml), se agregó DIEA (0.084 ml, 0.483 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0.644 ml, 4.83 mmol). La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se trató con una solución de cloruro ácido obtenido como se describió anteriormente en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró, luego se agregó trifluoroetanol (10 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, 0-100% EtOAc/Hex), lo cual produjo el Intermediario 24 (86 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 459.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.46 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.47 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.34 (m, 5H), 2.17 (dd, *J*=10.8, 8.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

Los Intermediarios 25-28 se prepararon de manera similar a la preparación del Intermediario 17, comenzando a partir de los respectivos derivados heterocíclicos (indazol, indol, azaindazol, etc.).

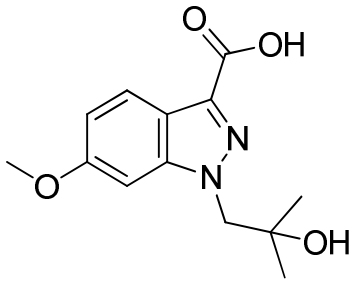
Intermediario 25: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico



MS(ESI) *m/z*: 265.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz,

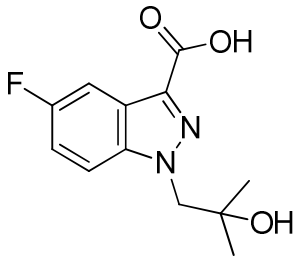
metanol-d_4) δ ppm 7.64 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

Intermediario 26: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico



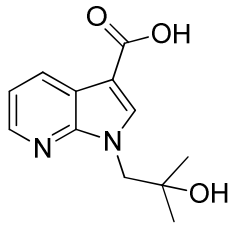
MS(ESI) *m/z*: 265 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)

Intermediario 27: ácido 5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



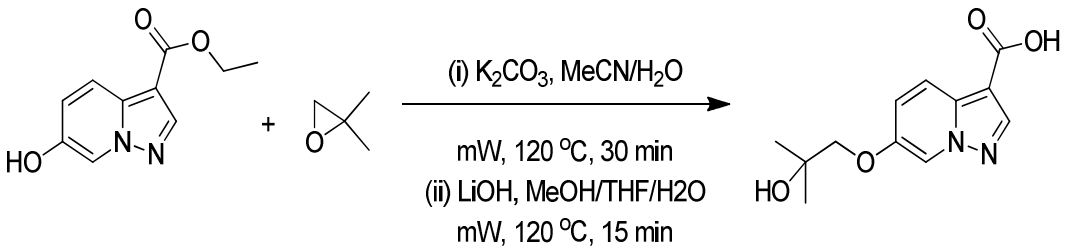
MS(ESI) *m/z*: 253.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 6H)

Intermediario 28: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico



MS(ESI) *m/z*: 235.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.47 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.23 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)

Intermediario 29: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico

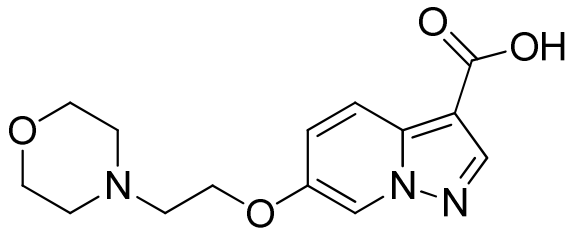


Se suspendió 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.250 g, 1.21 mmol) en MeCN (10 ml), y luego se agregaron 2,2-dimetiloxirano (1.62 ml, 18.2 mmol), K_2CO_3 (0.67 g, 4.85 mmol) y agua (0.667 ml). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (4.5 ml)/THF (4.5 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (3.64 ml, 3.64 mmol).

La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 29 (0.185 g, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 251.0. $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

Los intermediarios descritos a continuación, correspondientes a la Tabla 6 (Intermediarios 30-31, etc.), se describieron en la solicitud internacional PCT (2014), WO 2014113620 A2 20140724.

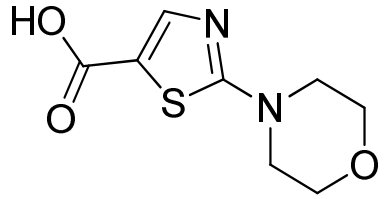
Intermediario 30: ácido 6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



MS(ESI) *m/z*: 292.3. $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.38 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (dd, *J*=9.7, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 3.97 (br. s., 4H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 4H).

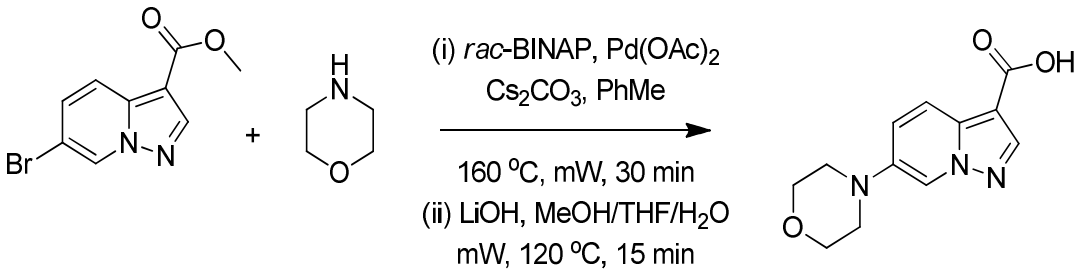
Intermediario 31: ácido 2-morfolinotiazol-5-

carboxílico



MS(ESI) *m/z*: 215.0. $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.82 (s, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 4H).

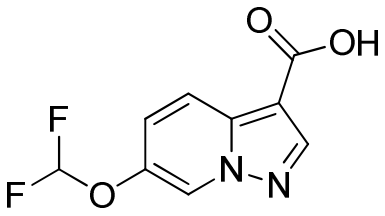
Intermediario 32: ácido 6-morfolinopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



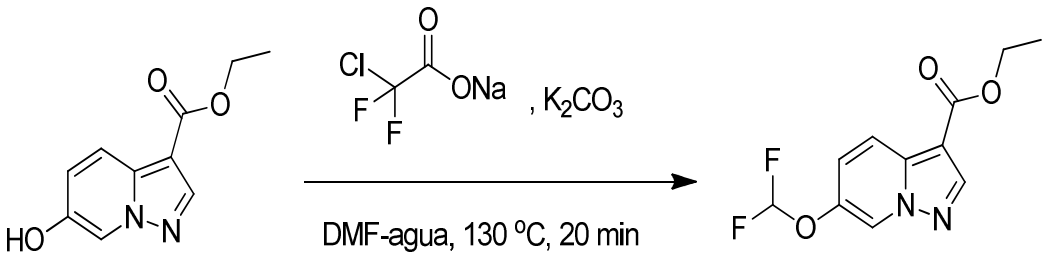
Se colocaron 6-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.392 mmol), acetato de paladio(II) (5.3 mg, 0.024 mmol), BINAP (0.022 g, 0.035 mmol) y carbonato de cesio (0.192 g, 0.588 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3 x vacío/Ar), y luego se agregaron tolueno (2 ml) y morfolina (0.044 ml, 0.510 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó a 160 °C en irradiación de microondas durante 30 min. Se agregó una cantidad adicional de acetato de paladio(II) (5.3 mg, 0.024 mmol). Se agregaron BINAP (0.022 g, 0.035 mmol) y morfolina (0.044 ml, 0.51 mmol), y la mezcla

de reacción se agitó durante 30 min más a 160 °C. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en MeOH (2.0 ml)/THF (2.0 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (1.18 ml, 1.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se acidificó con TFA, el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 32 (0.023 g, 24% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 248.0. $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 (br s.1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.92 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 4H).

Intermediario 33: ácido 6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



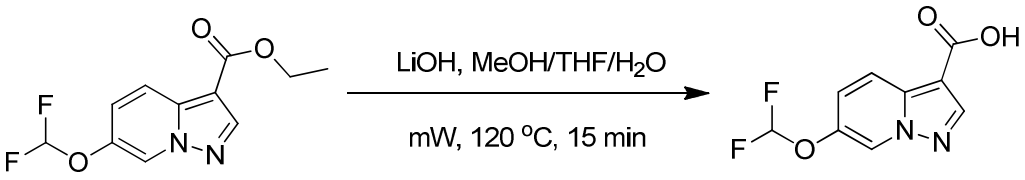
Intermediario 33A: 6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvieron 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

carboxilato de etilo (0.100 g, 0.485 mmol), K_2CO_3 (0.134 g, 0.970 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0.148 g, 0.97 mmol) en DMF (2.2 ml) y agua (0.22 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 20 min (PRECAUCIÓN: se observó desprendimiento de gas; utilice un sistema abierto). La reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x25 ml), salmuera (1x25 ml) y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, 0-40% EtOAc/Hex), lo cual produjo el Intermediario 33A (74 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 257.0. $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (dd, *J*=9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=73.3 Hz, 1H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -82.68 (s, 2F).

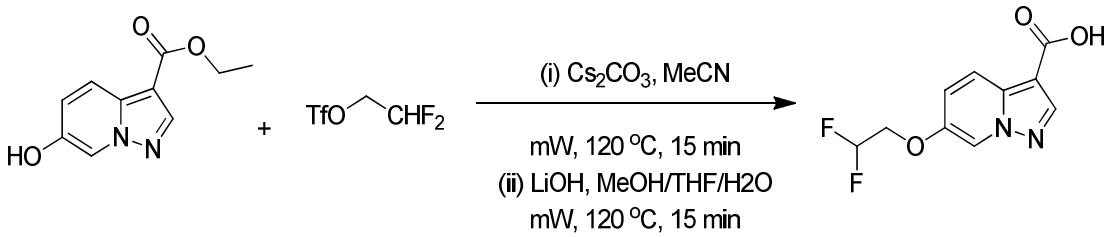
Intermediario 33:



Se disolvió el Intermediario 33A (0.050 g, 0.195 mmol) en MeOH (1.5 ml)/THF (1.5 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (0.585 ml, 0.585 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 150 °C durante 15 min. El

solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 33 (0.035 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 257.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=73.2 Hz, 1H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -82.58 (s, 2F).

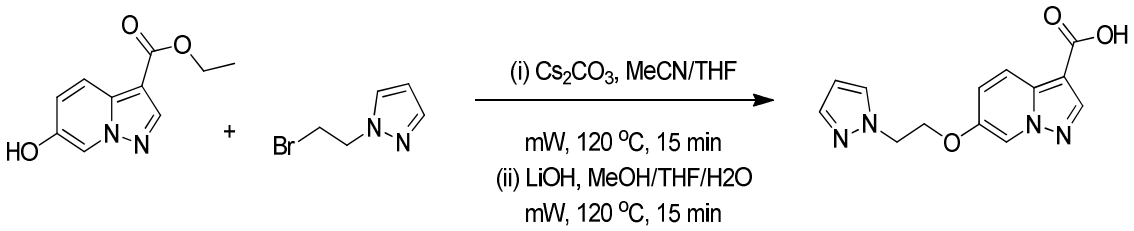
Intermediario 34: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



Se suspendió 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.080 g, 0.388 mmol) en MeCN (3.0 ml), luego se agregaron trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (0.062 ml, 0.466 mmol) y carbonato de cesio (0.379 g, 1.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1.5 ml)/THF (1.5 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (1.94 ml, 1.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se agregó DMF, y la solución obtenida se purificó mediante HPLC preparativa

para obtener Intermediario 34 (0.064 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J*=54.3, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (td, *J*=14.6, 3.4 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-δ_6) δ ppm -125.92 (s, 2F).

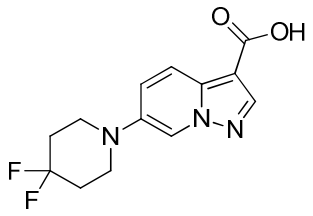
Intermediario 35: ácido 6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



Se disolvió 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.025 g, 0.121 mmol) en MeCN (1.00 ml)/THF (1.000 ml), luego se agregaron 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirazol (0.023 g, 0.133 mmol) y carbonato de cesio (0.079 g, 0.242 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (0.364 ml, 0.364 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se agregó DMF, y la solución obtenida se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario

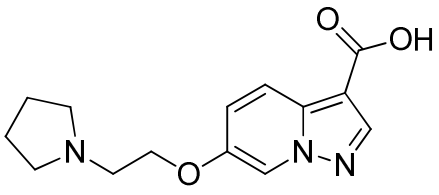
35 (0.018 g, 55% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS(ESI) *m/z*: 272.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 2H).

Intermediario 36: ácido 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 36 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 282.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.30 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=9.8, 2.1 Hz, 1H), 3.33 (br s, 4H), 2.18 - 2.06 (m, 4H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -95.96 (br s, 2F).

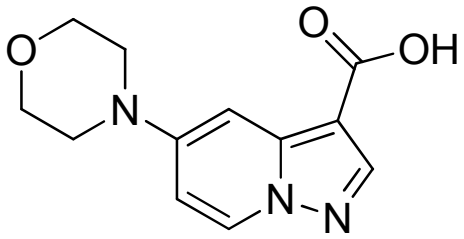
Intermediario 37: ácido 6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 37 se preparó de acuerdo con un

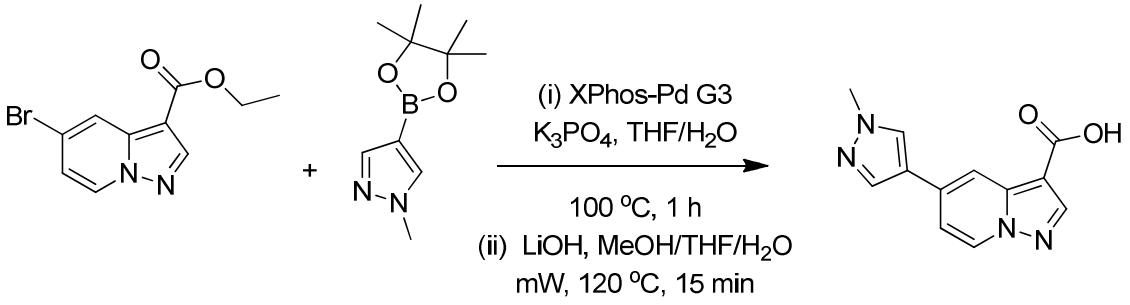
procedimiento similar al descrito para el Intermediario 35, utilizando el haluro/triflato de alquilo adecuado. MS(ESI) *m/z*: 276.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.96 (br s, 1H), 8.78 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 3.71 (br d, *J*=4.1 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 4H).

Intermediario 38: ácido 5-morfolinopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 38 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 248.0 $(M+H)^+$.

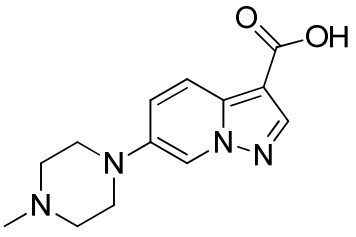
Intermediario 39: ácido 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



Se colocaron 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.100 g, 0.372 mmol), 1-metil-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0.101 g, 0.483 mmol) y XPhos-Pd G3 (7.9 mg, 9.3 µmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3 x al vacío/Ar), luego se agregaron THF (2 ml) y fosfato de potasio tribásico (acuoso 0.5 M) (1.12 ml, 0.557 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó a 100 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en MeOH (1.0 ml)/THF (1.0 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (1.12 ml, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se acidificó con TFA, el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 39 (0.055 g, 61% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (dd, *J*=7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (dd, *J*=1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

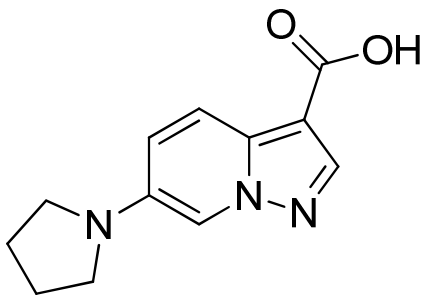
Intermediario 40: ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 40 se preparó de acuerdo con

un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32 utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 261.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (br s, 1H), 8.41 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=9.8, 2.1 Hz, 1H), 3.84 (br d, *J*=12.9 Hz, 2H), 3.54 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 3.21 (br d, *J*=9.4 Hz, 2H), 3.03 (br t, *J*=12.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H).

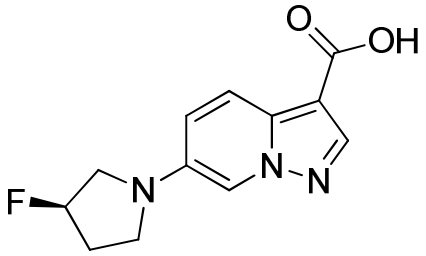
Intermediario 41: ácido 6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 41 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 232.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.15 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 1.98 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 4H).

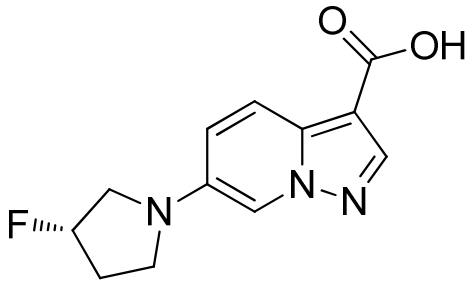
Intermediario 42: ácido (*R*)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

carboxílico



El Intermediario 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 250.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.18 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -172.81 (s, 1F).

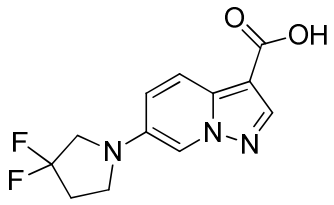
Intermediario 43: ácido (*S*)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 43 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 250.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H),

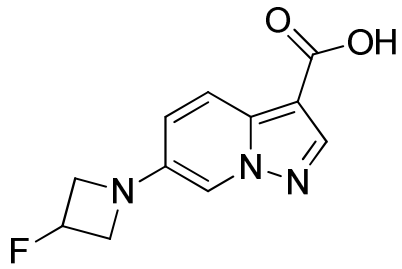
5.57 - 5.39 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 2H). RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -173.02 (s, 1F).

Intermediario 44: ácido 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 44 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32 utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 268.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.24 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.53 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -96.75 (s, 2F).

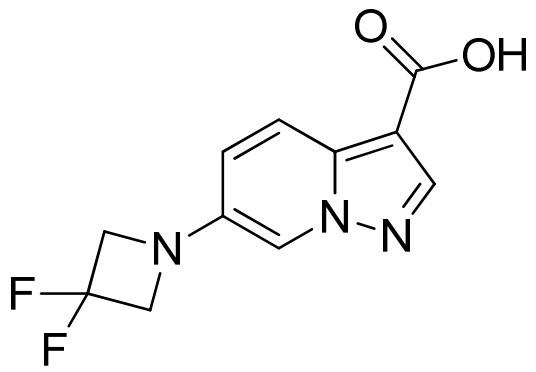
Intermediario 45: ácido 6-(3-fluoroazetidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 45 se preparó de acuerdo con un

procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 235.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.25 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=9.4, 2.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.40 (m, 1H), 4.21 (dddd, J=20.5, 9.4, 5.6, 1.1 Hz, 2H), 3.95 (dddd, J=24.0, 9.3, 3.3, 1.1 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -179.34 (s, 1F).

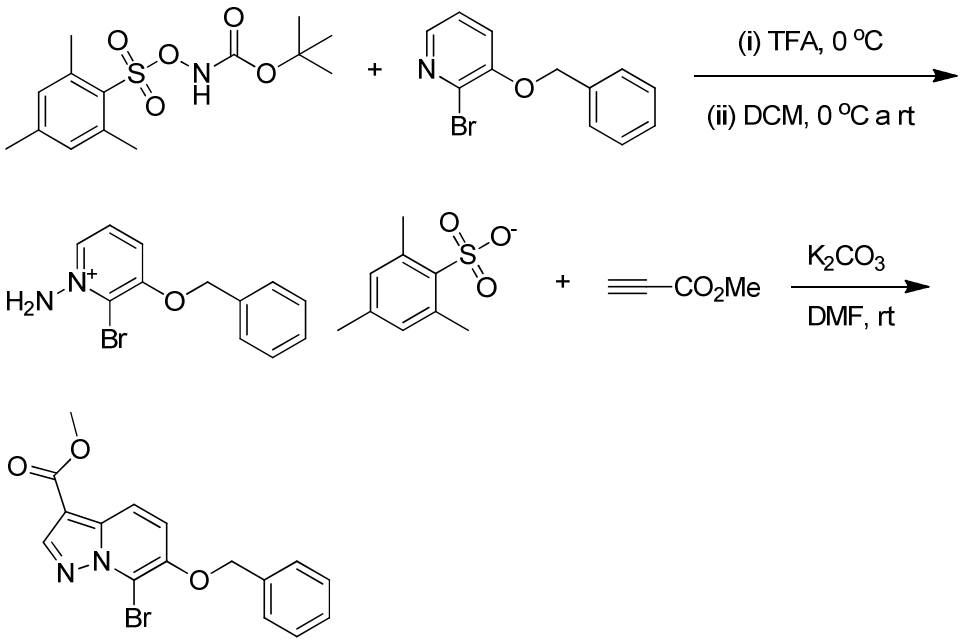
Intermediario 46: ácido 6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 46 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 32, utilizando la amina adecuada. MS(ESI) *m/z*: 253.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.35 (t, *J*=12.2 Hz, 4H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -98.56 (s, 2F).

Intermediario 47: 6-(benciloxi)-7-

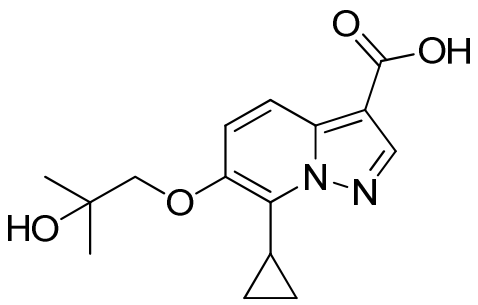
bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se colocó TFA (30 ml) en el matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en Ar. Luego, se agregó en (mesitilsulfonil)oxicarbamato de *terc-butilo* (6.34 g, 20.00 mmol) en porciones durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h en Ar. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 ml), lo cual produjo un sólido blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (150 ml), el sólido se filtró y se lavó con agua fría, hasta alcanzar pH~7.0. El sólido obtenido se disolvió en DCM (75.0 ml) y se agitó con Na_2SO_4 a 0 °C durante 15 min para eliminar el agua. A continuación, se eliminó el Na_2SO_4 mediante filtración, y la solución de DCM se agregó a una solución enfriada (baño de

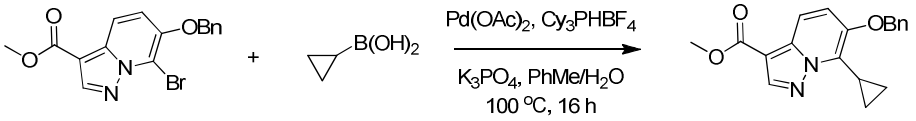
hielo) de 3-(benciloxi)-2-bromopiridina (4.41 g, 16.1 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego se eliminó el baño de hielo, y la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (100 ml), luego se agregaron secuencialmente propiolato de metilo (2.86 ml, 32.1 mmol) y K_2CO_3 (6.66 g, 48.2 mmol). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (3 x 250 ml), salmuera (1x250 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 47 (0.88 g, 15% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 260.8 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.16 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

Intermediario 48: ácido 7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



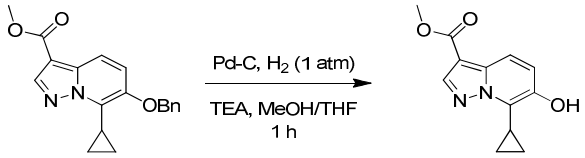
Intermediario 48A: 6-(benciloxi)-7-

ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se colocaron el Intermediario 47 (350 mg, 0.969 mmol), ácido ciclopropilborónico (333 mg, 3.88 mmol), acetato de paladio(II) (10. 98 mg, 0.048 mmol), tetrafluoroborato de triciclo hexilfosfonio (35.7 mg, 0.097 mmol) y ácido fosfórico, sal de potasio (617 mg, 2.91 mmol) en un vial de presión, y la mezcla se desgasificó (3x Ar/vacío). Luego se agregaron PhMe (10.0 ml) y agua (0.2 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. Luego se tapó el vial, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 48A (279 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 323.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (tt, *J*=8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

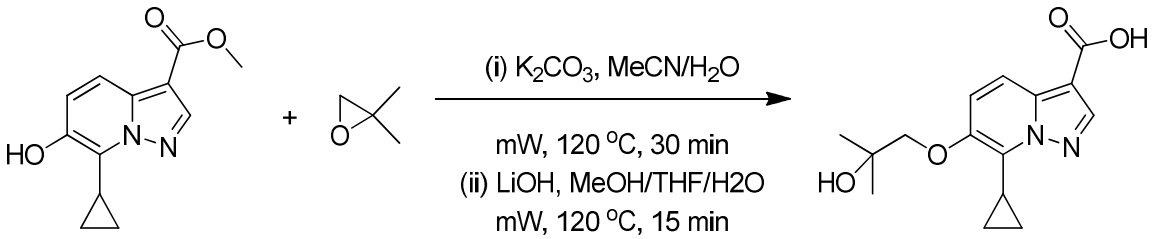
Intermediario 48B: 7-ciclopropil-6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se disolvió el Intermediario 48A (150 mg, 0.465

mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml), y se agregó TEA (0.324 ml, 2.33 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se agregó paladio sobre carbón (10 % en peso) (49.5 mg, 0.047 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. El Pd-C se filtró usando filtro de membrana, y el filtrado se concentró para obtener Intermediario 48B (103 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 233.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H).

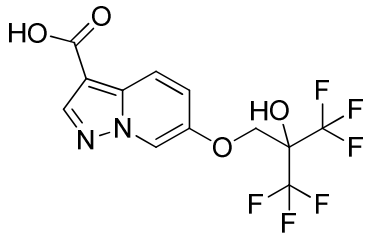
Intermediario 48:



Se suspendió Intermediario 48B (0.050 g, 0.215 mmol) en MeCN (2.0 ml), luego se agregaron 2,2-dimetiloxirano (0.288 ml, 3.23 mmol), K_2CO_3 (0.119 g, 0.861 mmol) y agua (0.133 ml). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (0.646 ml, 0.646

mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 48 (0.037 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 291.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.63 (tt, *J*=8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.11 - 1.02 (m, 2H).

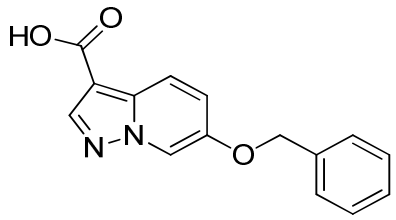
Intermediario 49: ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 49 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 29, utilizando el oxirano adecuado. MS(ESI) *m/z*: 359.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (br s, 1H), 8.81 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.51 (s, 3F).

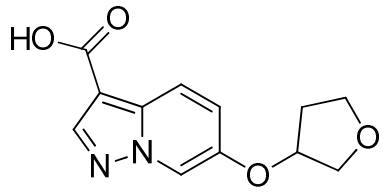
Intermediario 50: ácido 6-(benciloxi)pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 50 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 35, utilizando el haluro/triflato/metansulfonato de alquilo/bencilo adecuado. MS(ESI) *m/z*: 269.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.20 (s, 2H).

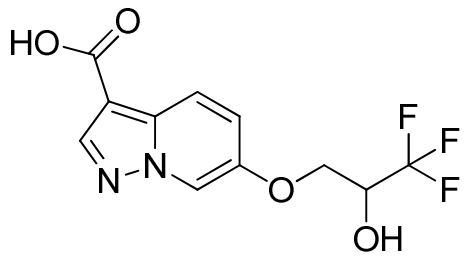
Intermediario 51: ácido 6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 51 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 35, utilizando el haluro/triflato/metansulfonato de alquilo/bencilo adecuado. MS(ESI) *m/z*: 249.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.36 (br s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.12 (ddt, *J*=6.1, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.77 (td, *J*=8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H),

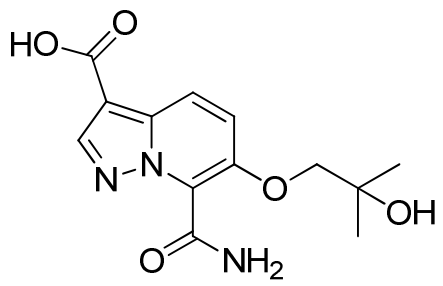
2.09 - 1.98 (m, 1H).

Intermediario 52: ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



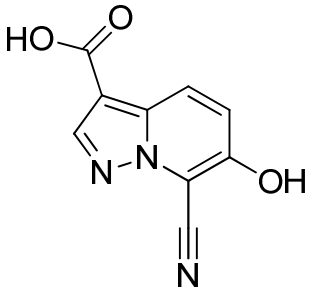
El Intermediario 52 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 35, utilizando el haluro/triflato/metansulfonato de alquilo/bencilo adecuado. MS(ESI) *m/z*: 291.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (br s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.30 (dd, *J*=10.7, 3.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=10.6, 6.5 Hz, 1H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -75.93 (s, 3F).

Intermediario 53: ácido 7-carbamoil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico

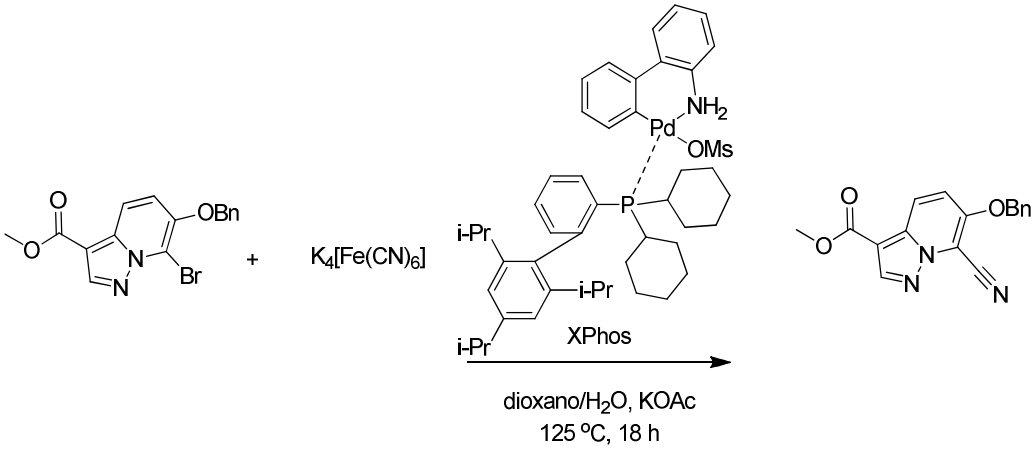


Intermediario 54: ácido 7-ciano-6-

hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



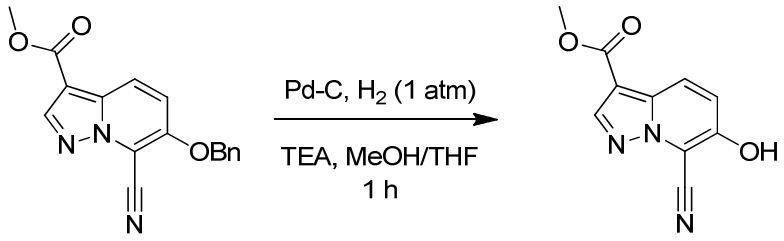
Intermediario 54A: 6-(benciloxi)-7-cianopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se colocaron el Intermediario 47 (350 mg, 0.969 mmol), ferrocianuro de potasio, 3 H_2O (205 mg, 0.485 mmol), XPhos (11.6 mg, 0.024 mmol), Pd-XPhos G3 (20.5 mg, 0.024 mmol) en un vial de presión. Luego se agregaron dioxano (10.0 ml) y acetato de potasio (acuoso 0.1 M) (1.21 ml, 0.121 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se agregaron cantidades adicionales de XPhos (11.6 mg, 0.024 mmol) y Pd-XPhos G3 (20.5 mg, 0.024 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 125

°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se agregó CELITE®. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 54A (163 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 308.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

Intermediario 54B: 7-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo

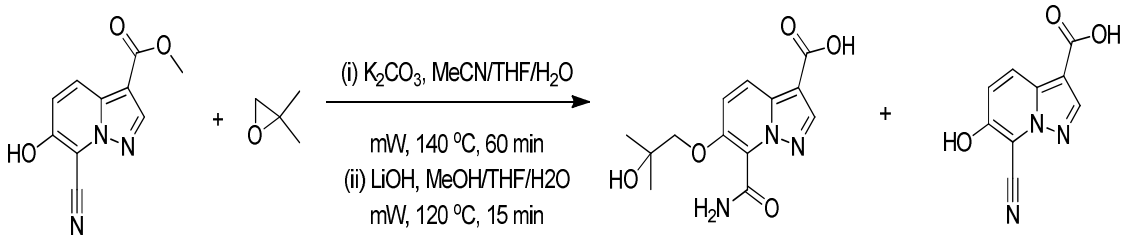


El Intermediario 54A (150 mg, 0.488 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (4 ml), y se agregó TEA (0.34 ml, 2.44 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se agregó paladio sobre carbón (10 % en peso) (51.9 mg, 0.049 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. El Pd-C se filtró usando un filtro de membrana, y el filtrado se concentró para obtener el material crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario

54B (50 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 218.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

Intermediario 53: ácido 7-carbamoil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico

Intermediario 54: ácido 7-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



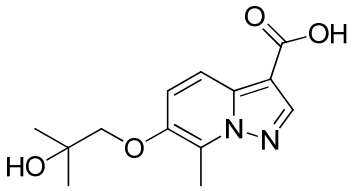
Se suspendió Intermediario 54B (0.050 g, 0.230 mmol) en MeCN (2.0 ml), luego se agregaron 2,2-dimetiloxirano (0.308 ml, 3.45 mmol), K_2CO_3 (0.127 g, 0.921 mmol) y agua (0.133 ml). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se agregó una cantidad adicional de 2,2-dimetiloxirano (0.308 ml, 3.45 mmol) y de THF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 140 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml), y se agregó LiOH (acuoso 1 M) (0.276 ml, 0.276 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se

purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 53 e Intermediario 54.

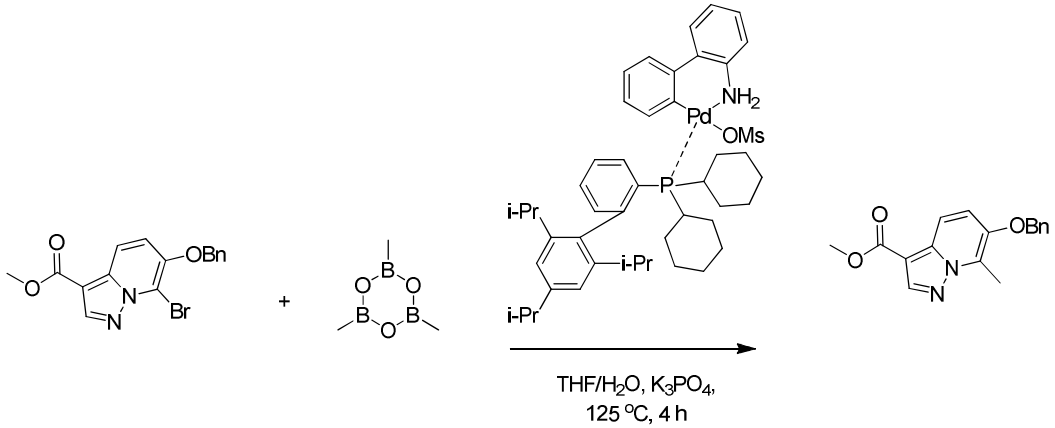
Intermediario 53 (5 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 294.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, THF-d_8) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

Intermediario 54 (5 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 204.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.66 (br s, 1H), 12.22 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=9.6 Hz, 1H).

Intermediario 55: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



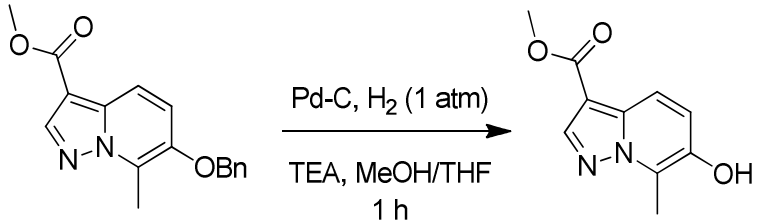
Intermediario 55A: 6-(benciloxi)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se colocaron el Intermediario 47 (350 mg, 0.969

mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.203 ml, 1.45 mmol) y Pd-XPhos G3 (20.5 mg, 0.024 mmol) en un vial de presión. Luego se agregaron THF (10 ml) y ácido fosfórico, sal de potasio (acuosa 0.5 M) (3.88 ml, 1.94 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se agregaron cantidades adicionales de Pd-XPhos G3 (20.5 mg, 0.024 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.203 ml, 1.45 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 125 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se agregó CELITE®. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 55A (166 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 297.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

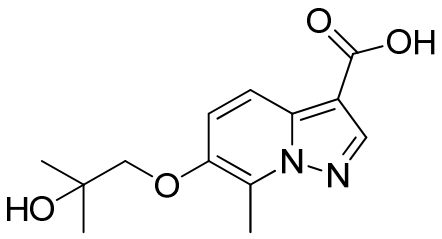
Intermediario 55B: 6-hidroxi-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se disolvió el Intermediario 55A (150 mg, 0.506

mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml), y se agregó TEA (0.353 ml, 2.53 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se agregó paladio sobre carbón (10 % en peso) (53.9 mg, 0.051 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. El Pd-C se filtró usando filtro de membrana, y el filtrado se concentró para obtener Intermediario 55B (90 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 207.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

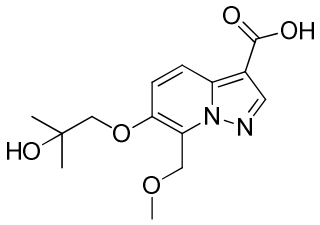
Intermediario 55: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



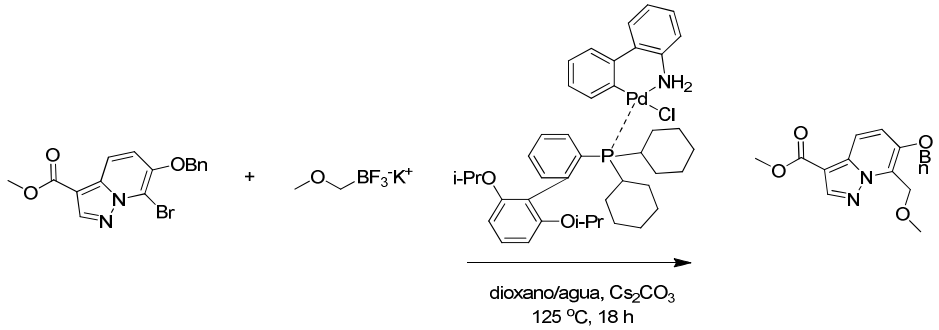
El Intermediario 55 se preparó del Intermediario 55B de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 29, utilizando el oxirano adecuado. MS(ESI) *m/z*: 265.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

Intermediario 56: ácido 6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



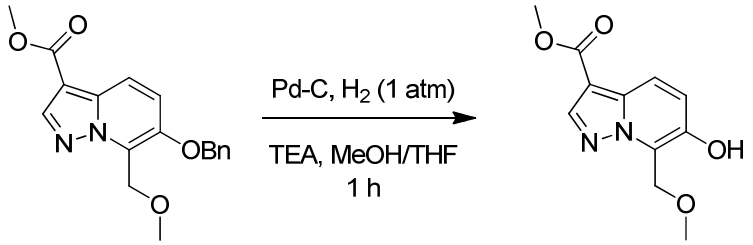
Intermediario 56A: 6-(benciloxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Un vial de presión se cargó con Intermediario 47 (350 mg, 0.969 mmol), (metoximetil)trifluoroborato de potasio (295 mg, 1.94 mmol), RuPhos-Pd G2 (37.6 mg, 0.048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2.91 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Luego se agregaron dioxano (10 ml) y agua (1.000 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Se agregaron cantidades adicionales de (metoximetil)trifluoroborato de potasio (295 mg, 1.938 mmol), SPhos-Pd G2 (34.7 mg, 0.048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2.91 mmol). La mezcla de

reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), el vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Se agregó una cantidad adicional de SPhos-Pd G2 (34.7 mg, 0.048 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se agregó CELITE®. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 56A (61 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 327.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

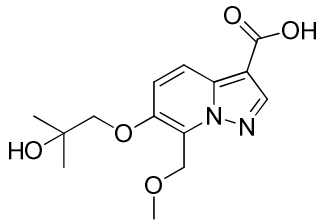
Intermediario 56B: 6-hidroxi-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se disolvió el Intermediario 56A (50 mg, 0.153 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml), y se agregó TEA (0.107 ml, 0.766 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x

vacío/Ar), luego se agregó paladio sobre carbón (10 % en peso) (16.3 mg, 0.015 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. El Pd-C se filtró usando un filtro de membrana, y el filtrado se concentró para obtener Intermediario 56B (36 mg, 99% de rendimiento) como una película incolora. MS(ESI) *m/z*: 237.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

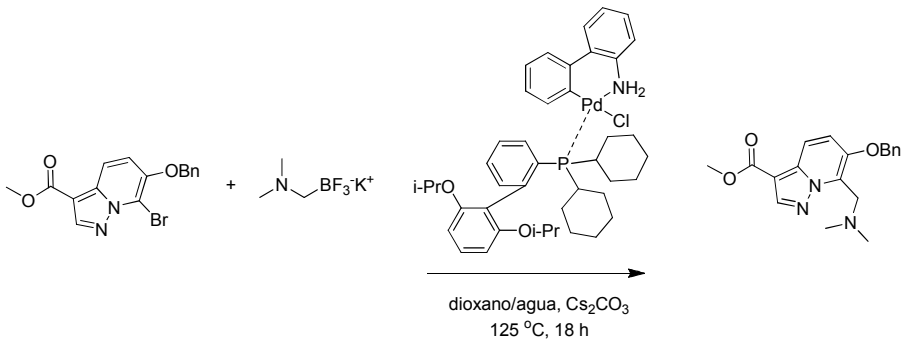
Intermediario 56: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 56 se preparó del Intermediario 56B de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 29, utilizando el oxirano adecuado. MS(ESI) *m/z*: 295.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

Intermediario 57: 6-(benciloxi)-7-((dimetilamino)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de

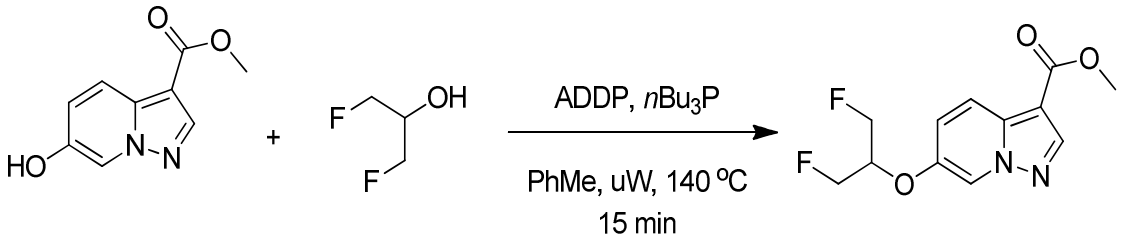
metilo



Un vial de presión se cargó con Intermediario 47 (350 mg, 0.969 mmol), ((dimetilamino)metil)trifluoroborato de potasio (320 mg, 1.938 mmol), RuPhos-Pd G2 (37.6 mg, 0.048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2.91 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Luego se agregaron dioxano (10 ml) y agua (1.000 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 18 h. Se agregó una cantidad adicional de RuPhos-Pd G2 (37.6 mg, 0.048 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó (3x Ar/vacío) y se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se agregó CELITE®. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 57 (60 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 340.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (s, 3H),

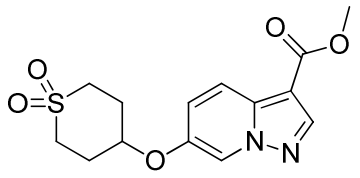
2.22 (s, 6H).

Intermediario 58: 6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



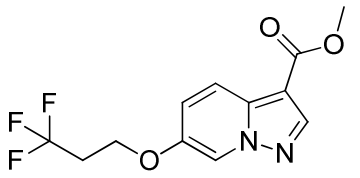
Se colocaron 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.520 mmol), 1,3-difluoropropan-2-ol (0.090 ml, 1.04 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.394 g, 1.56 mmol) en un vial de presión. Luego se agregaron PhMe anhidro (5 ml) y tri-*N*-butilfosfina (0.390 ml, 1.56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C en irradiación de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 58 (0.124 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 271.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=9.5, 2.3 Hz, 1H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.67 (dd, *J*=10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -231.76 (s, 2F).

Intermediario 59: 6-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 59 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 325.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=4.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.26 (q, J=5.4 Hz, 4H).

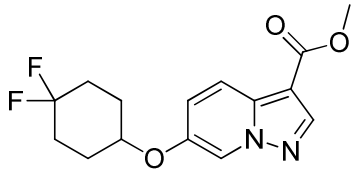
Intermediario 60: 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 60 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 289.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.33 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (qt, *J*=11.3,

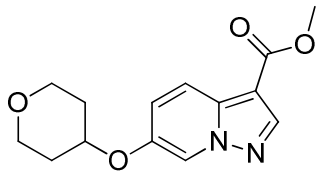
5.8 Hz, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -63.03 (s, 3F).

Intermediario 61: 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 61 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 311.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (br dd, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 2H).

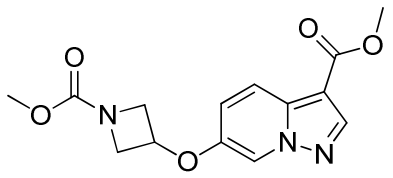
Intermediario 62: 6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 62 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 277.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.67 (tt, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J*=11.7, 4.3 Hz, 2H),

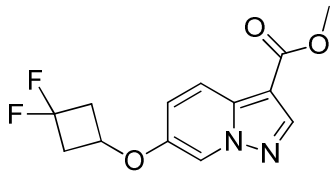
3.82 (s, 3H), 3.49 (ddd, *J*=11.8, 9.4, 2.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H).

Intermediario 63: 6-((1-(metoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 63 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 306.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

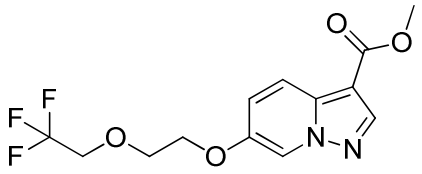
Intermediario 64: 6-(3,3-difluorociclo butoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 64 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58, utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 283.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 2H),

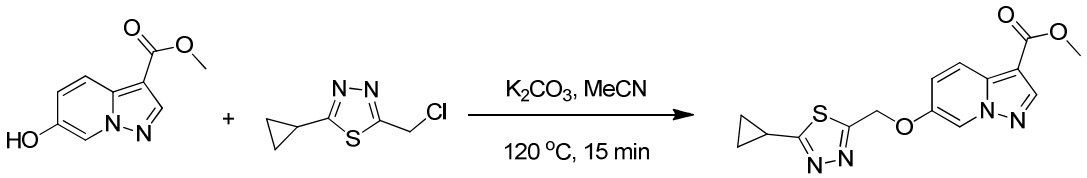
2.83 - 2.71 (m, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -83.24 (s, 1F), -92.94 (s, 1F).

Intermediario 65: 6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 65 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 58 utilizando el alcohol adecuado. MS(ESI) *m/z*: 319.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=9.5, 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 4.17 (*q*, J=9.4 Hz, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -72.89 (s, 3F).

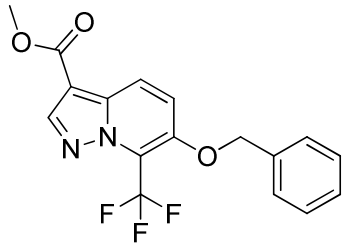
Intermediario 66: 6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



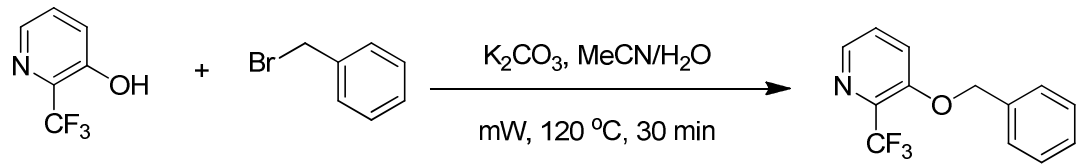
Se colocaron 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato (0.100 g, 0.520 mmol), 2-(clorometil)-5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol (0.136 g, 0.781 mmol) y K_2CO_3

(0.144 g, 1.04 mmol) en un vial de presión. Luego se agregó MeCN anhidro (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en irradiación de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se filtró, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 66 (40 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 331.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 2H).

Intermediario 67: 6-(benciloxi)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



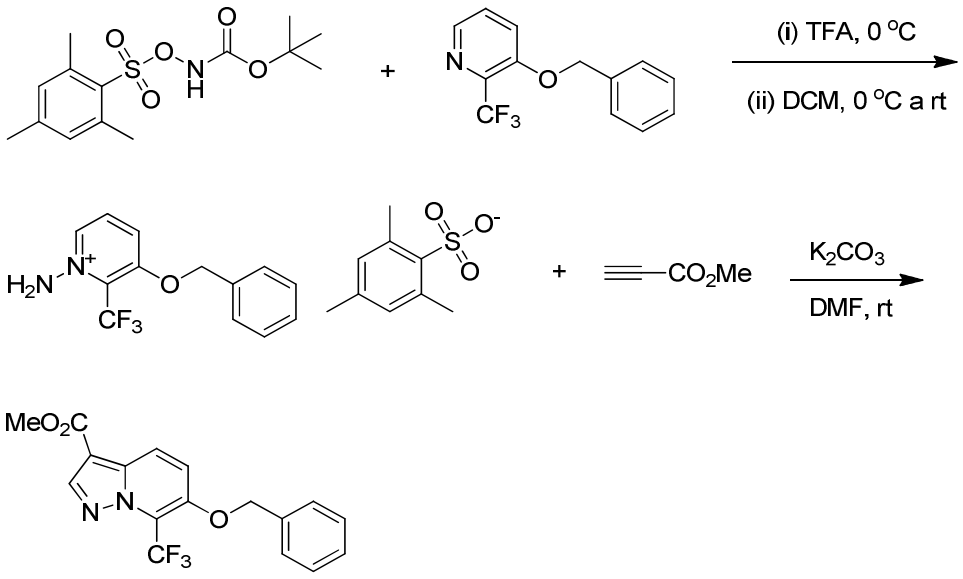
Intermediario 67A: 3-(benciloxi)-2-(trifluorometil)piridina



Se suspendió 2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0.500

g, 3.07 mmol) en MeCN (10 ml), luego se agregaron (bromometil)benceno (0.419 ml, 3.53 mmol), K_2CO_3 (1.06 g, 7.66 mmol) y agua (0.67 ml). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se agregó CELITE®, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 67A (0.724 g, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS(ESI) *m/z*: 254.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (dd, *J*=4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.22 (s, 2H); RMN-^{19}F: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -66.35 (s, 3F).

Intermediario 67:

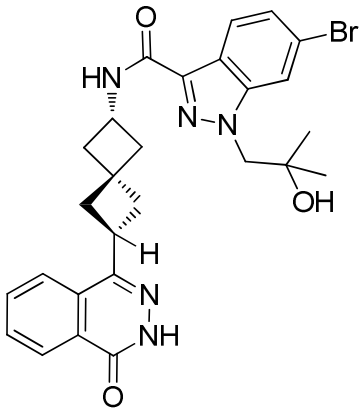


Se colocó TFA (3 ml) en el matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en Ar. Luego, se agregó en porciones

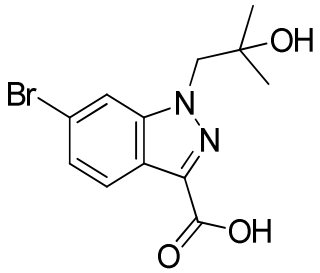
(mesitilsulfonil)oxicarbamato de *terc-butilo* (0.778 g, 2.47 mmol) durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h en Ar. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml), lo cual produjo un sólido blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (15 ml), el sólido se filtró y se lavó con agua fría hasta alcanzar pH~7.0. El sólido obtenido se disolvió en DCM (7.50 ml) y se agitó con MS 4A (microesferas) a 0 °C durante 15 min para eliminar el agua. Después, se colocó solución de DCM mediante una cánula de las microesferas, a una solución enfriada (baño de hielo) de Intermediario 67A (0.500 g, 1.98 mmol) en DCM (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Se preparó un lote adicional de MSH como se describió anteriormente, y se agregó a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (10 ml), luego se agregaron secuencialmente propiolato de metilo (0.351 ml, 3.95 mmol) y K_2CO_3 (0.819 g, 5.92 mmol). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y la solución se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 67 (24 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS(ESI) *m/z*: 351.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -59.24 (s, 3F).

Intermediario 68: 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



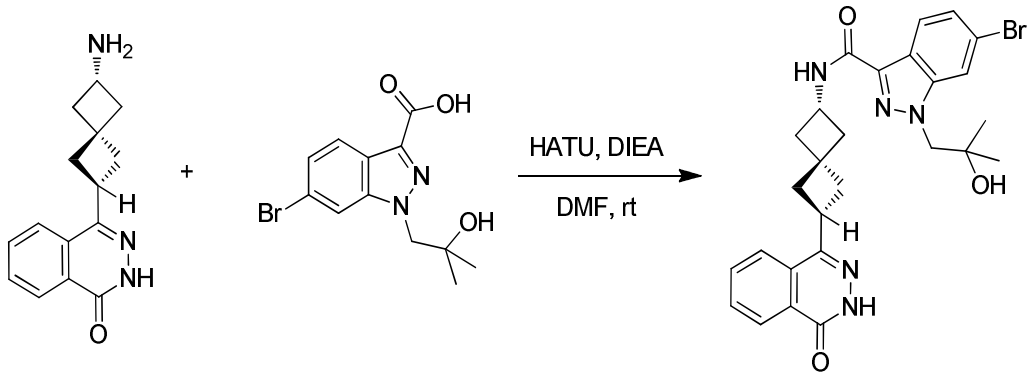
Intermediario 68A: ácido 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



El Intermediario 68A se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 29, utilizando el oxirano adecuado. MS(ESI) *m/z*: 312.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.06 (dd, *J*=8.7, 0.6 Hz,

1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

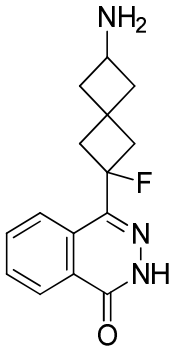
Intermediario 68:



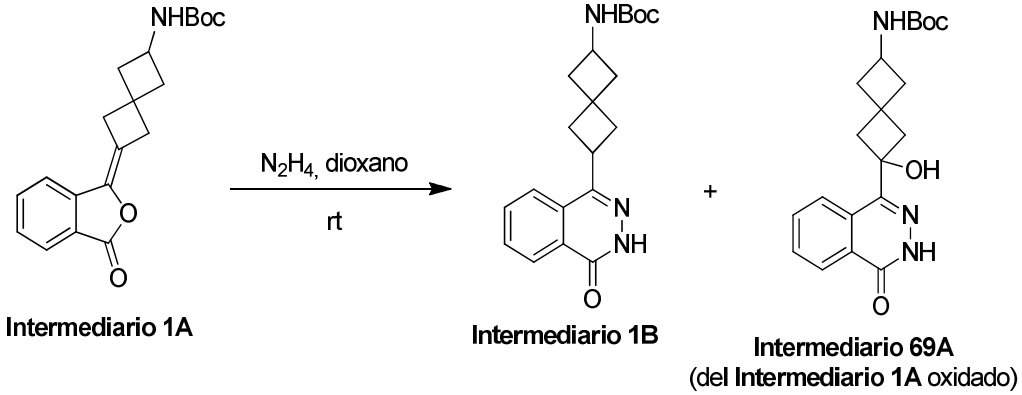
El Intermediario 68A (269 mg, 0.859 mmol) se disolvió en DMF anhidro (5 ml), luego se agregaron DIEA (0.300 ml, 1.72 mmol) y HATU (283 mg, 0.744 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la solución obtenida se agregó a una solución de Intermediario 2, HCl (167 mg, 0.572 mmol) y DIEA (0.300 ml, 1.717 mmol) en DMF anhidro (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml), salmuera (1x50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 68 (295 mg, 94% de rendimiento) como un vidrio incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) *m/z*: 550.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=1.1

Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).

Intermediario 69: 4-(6-amino-2-fluoroespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



Intermediario 69A: (6-hidroxi-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Intermediario 1A **Intermediario 1B** **Intermediario 69A** (del **Intermediario 1A** oxidado)

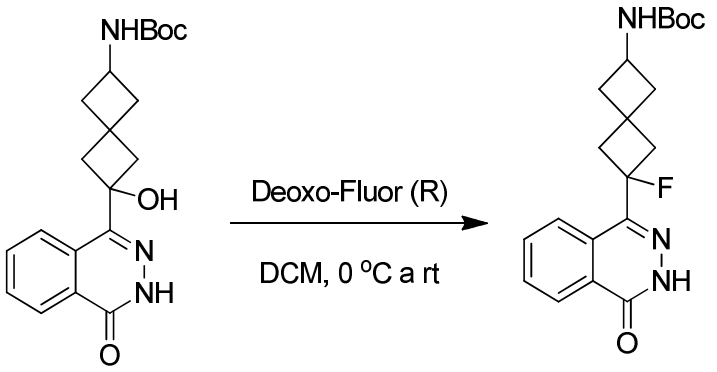
Se colocó Intermediario 1A (2.46 g, 7.20 mmol) en una matraz de fondo redondo, luego se agregó dioxano (36.0 ml), y la mezcla se dejó en reposo hasta la disolución

completa (~5 min). Después se agregó hidrazina (2.26 ml, 72.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en Ar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C, y se agitó a esta temperatura durante 5 h (en este momento, la mezcla de reacción se tornó heterogénea). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se coevaporó con THF (2x50 ml). El residuo se disolvió en THF/MeOH, se agregó CELITE®, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener Intermediario 1B (1.43 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanco (eluido a 70 % de EtOAc) e Intermediario 69A (0.235 g, 9% de rendimiento) como una espuma incolora (eluida a ~85 % de EtOAc).

Intermediario 69A: MS(ESI) *m/z*: 372.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.26 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 6.99 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 2.90 (br dd, *J*=11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (br dd, *J*=11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.40 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.31 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.74 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

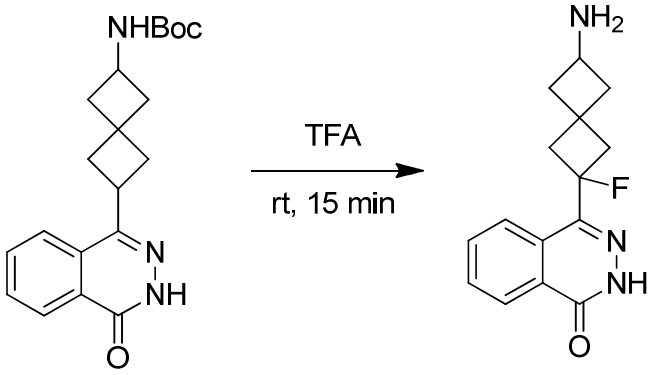
Intermediario 69B: (6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de

terc-butilo



Se disolvió el Intermediario 69A (50 mg, 0.135 mmol) en DCM anhidro (2 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (baño de hielo). Se agregó por goteo trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0.074 ml, 0.404 mmol) en porciones, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego alcanzó temperatura ambiente en el transcurso de 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml). El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 69B (50 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 374.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.78 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.06 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.89 (td, *J*=13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

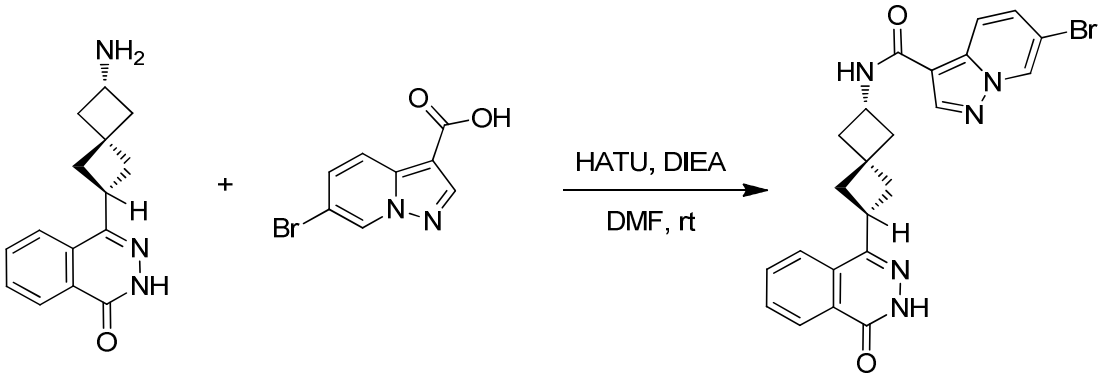
Intermediario 69: 4-(6-amino-2-fluoroespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



Se disolvió el Intermediario 69B en TFA (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se eliminó a presión reducida y se coevaporó con Et_2O (3x3 ml) para obtener Intermediario 69, TFA (52 mg, 0.134 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 274.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm δ ppm 12.80 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 4H), 3.05 (td, *J*=13.5, 4.4 Hz, 1H), 2.97 (td, *J*=13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J*=33.5, 20.8, 12.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (dd, *J*=12.0, 8.4 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J*=11.8, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J*=11.8, 8.5 Hz, 1H); RMN-^{19}F: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -129.78 (s, 1F).

Intermediario 70: 6-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-

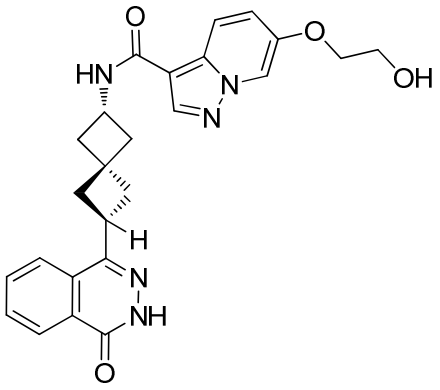
a]piridin-3-carboxamida



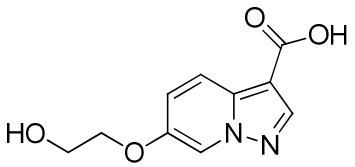
Se disolvió ácido 6-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico (180 mg, 0.749 mmol) en DMF anhidro (5 ml), luego se agregaron DIEA (0.302 ml, 1.73 mmol) y HATU (252 mg, 0.662 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la solución obtenida se agregó to a solución de Intermediario 2, HCl (168 mg, 0.576 mmol) y DIEA (0.302 ml, 1.73 mmol) en DMF anhidro (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se verificó mediante LC-MS: conversión completa en el producto objetivo. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (1x50 ml), y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 70 (274 mg, 99% de rendimiento) como un vidrio incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) *m/z*: 478.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.17 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (dd,

J=7.7, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.58 (dd, *J*=9.5, 1.8 Hz, 1H), 4.38 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J*=10.7, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J*=11.0, 8.1, 3.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.05 (dd, *J*=11.0, 9.1 Hz, 1H).

Intermediario 71: 6-(2-hidroxietoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



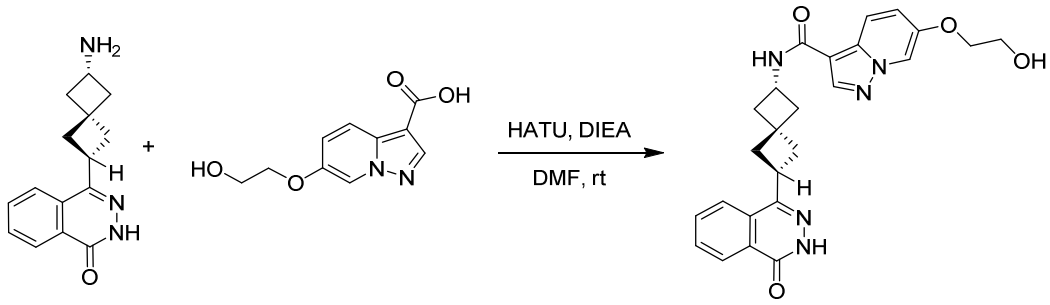
Intermediario 71A: ácido 6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 71A se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 29 utilizando el oxirano adecuado. MS(ESI) *m/z*: 223.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.21 (br s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.36

(dd, *J*=9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.74 (br s, 2H).

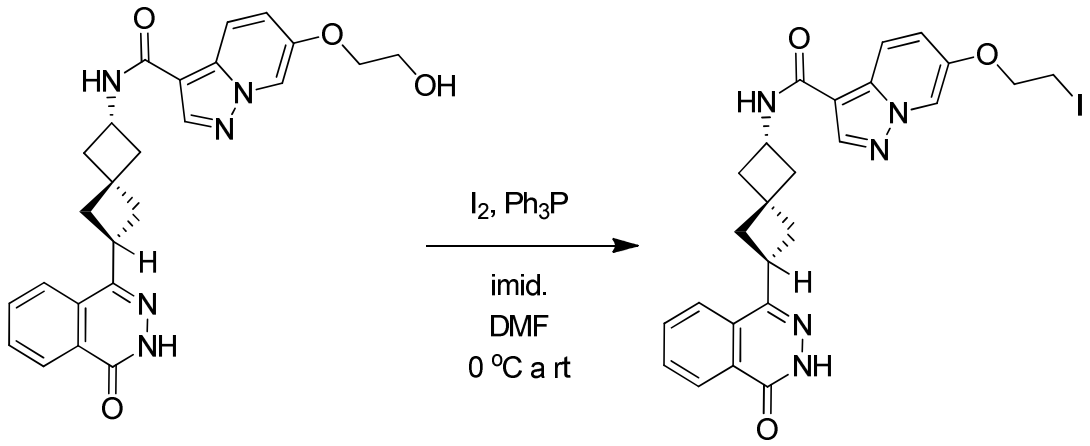
Intermediario 71:



Se suspendieron el Intermediario 2, HCl (382 mg, 1.31 mmol) e Intermediario 71A (320 mg, 1.440 mmol) en DMF anhidro (12 ml). Luego se agregaron DIEA (0.915 ml, 5.24 mmol) y HATU (548 mg, 1.44 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.75 ml), se diluyó con EtOAc (450 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (1 x 50 ml), y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 71 (132 mg, 22% de rendimiento) como un vidrio incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) *m/z*: 460.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.06 (br t, J=4.7 Hz, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 2.67 -

2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

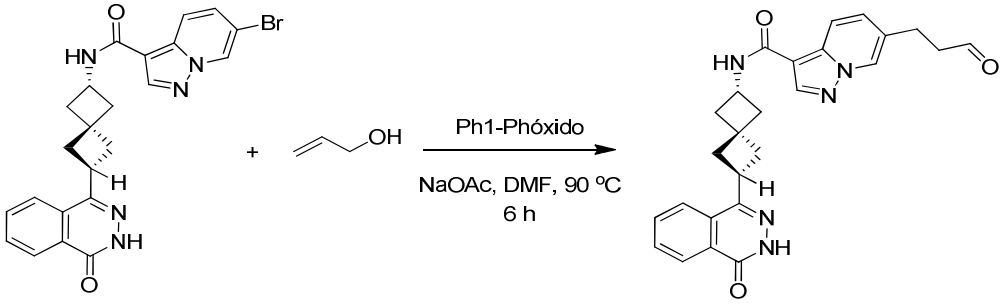
Intermediario 72: 6-(2-yodoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



A una solución/suspensión de Intermediario 71 (132 mg, 0.287 mmol) en MeCN (6 ml) y THF (9 ml) se agregaron secuencialmente trifenilfosfina (98 mg, 0.373 mmol), yodo (102 mg, 0.402 mmol) e imidazol (29.3 mg, 0.431 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en DMF anhidro (4 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se agregaron secuencialmente trifenilfosfina (98 mg, 0.37 mmol), yodo (102 mg, 0.402 mmol) e imidazol (29.3 mg, 0.431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. El baño de enfriamiento se eliminó, y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH/H_2O/TFA, se acidificó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 72 (100 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 569.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.28 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.37 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.34 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.56 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

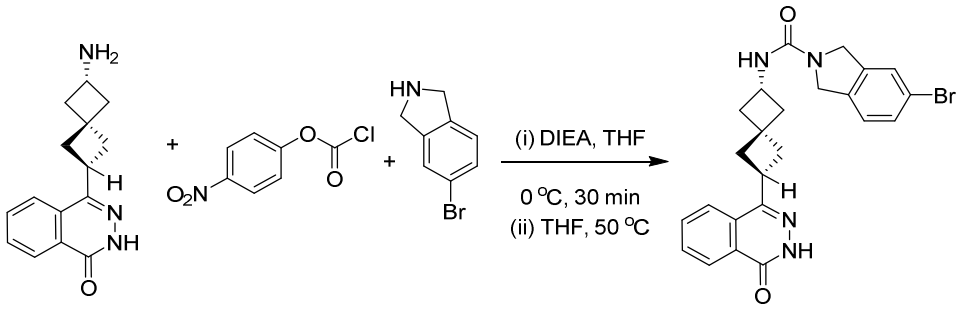
Intermediario 73: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3-oxopropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Una solución de Intermediario 70 (50 mg, 0.105 mmol), prop-2-en-1-ol (8.53 µl, 0.125 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetrakis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (5.7 mg, 5.23 µmol) y acetato de sodio (11.2 mg, 0.136 mmol) en DMF

anhidro (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a temperatura ambiente, y luego se agitó a 90 °C durante 6 h en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml), salmuera (1x20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener Intermediario 73 (20 mg, 42% de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 456.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 9.74 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J*=14.2, 9.2, 1.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.58 (ddd, *J*=10.8, 8.0, 3.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (dd, *J*=11.1, 9.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H).

Intermediario 74: 5-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida

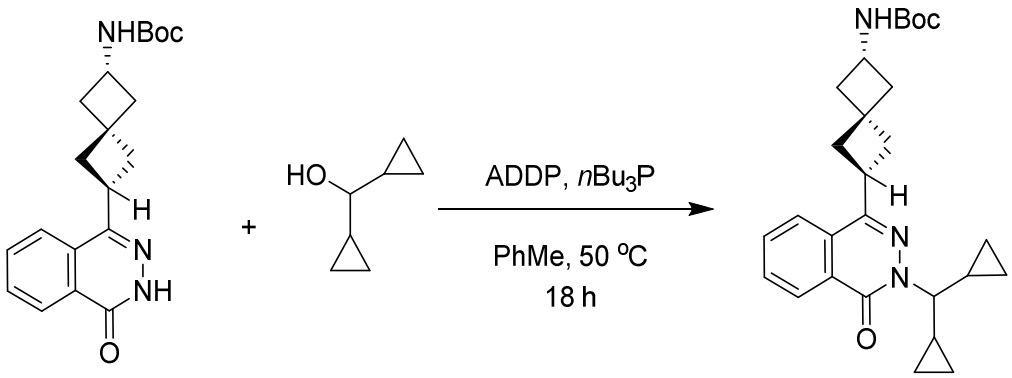


Se suspendió Intermediario 2, HCl (300 mg,

1.028 mmol) en THF (15 ml), y se agregó DIEA (0.449 ml, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (249 mg, 1.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregaron 5-bromoisoindolina (407 mg, 2.06 mmol) y DIEA (0.449 ml, 2.57 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con MeOH (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 30-100% EtOAc/DCM) para obtener Intermediario 74 (400 mg, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS(ESI) *m/z*: 481.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.55 (br d, *J*=20.9 Hz, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H).

Intermediario 75: ((*aR*)-6-(3-(diciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

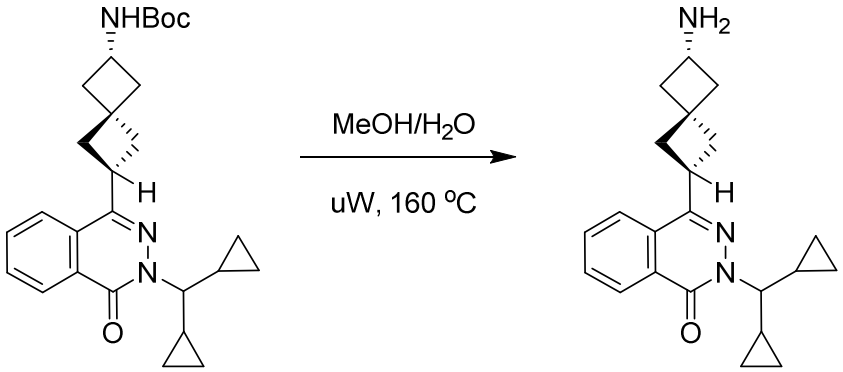
il)carbamato de *terc-butilo*



Se colocaron el Intermediario 2A (2.00 g, 5.63 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.55 g, 14.1 mmol) en un vial de presión. Luego se agregaron PhMe (50 ml), diciclopropilmetanol (1.33 ml, 11.3 mmol) y tri-*N*-butilfosfina (3.51 ml, 14.17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de Ar durante 2 d. Se agregó más diciclopropilmetanol (1.32 ml, 11.2 mmol), y luego, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.55 g, 14.1 mmol) y tri-*N*-butilfosfina (3.51 ml, 14.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (15 ml), se diluyó con EtOAc, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-20 % EtOAc/DCM) para obtener Intermediario 75 (1.299 g, 2.89 mmol, 51% de rendimiento) como una espuma incolora. MS(ESI) *m/z*: 450.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (dd, *J*=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.67

(br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.87 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.54 (dq, *J*=9.6, 4.8 Hz, 2H), 0.35 - 0.27 (m, 2H), 0.20 - 0.11 (m, 2H).

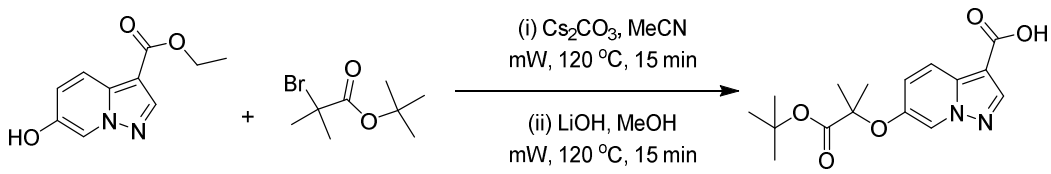
Intermediario 76: 4-((*aR*)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(diciclopropilmetil)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



Se disolvió el Intermediario 75 (1.30 g, 2.89 mmol) en MeOH (5 ml), y se agregó agua (15 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 160 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN, y solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se coevaporó con MeCN (3X), luego se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 1-15 % MeOH/DCM) para obtener Intermediario 76 (0.205 g, 20% de rendimiento) como una espuma incolora. MS(ESI) *m/z*: 350.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 3.93 (quin, *J*=7.8

Hz, 1H), 3.68 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.54 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (dd, *J*=11.7, 8.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.56 (dq, *J*=9.7, 4.8 Hz, 2H), 0.36 - 0.27 (m, 2H), 0.21 - 0.12 (m, 2H).

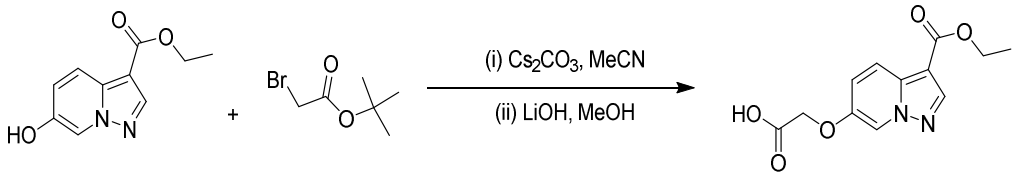
Intermediario 77: ácido 6-((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



A una suspensión de 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0.34 mmol) en MeCN (2 ml), se agregaron 2-bromoisobutirato de *terc-butilo* (0.076 ml, 0.41 mmol) y carbonato de cesio (166 mg, 0.509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 120 °C durante 15 min. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en THF (3 ml), luego se trató con LiOH acuoso 1M (0.679 ml, 0.679 mmol) y MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó, se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se evaporó parcialmente, luego se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (0.13 ml, 1.7 mmol). La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 77 (59 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 321.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ

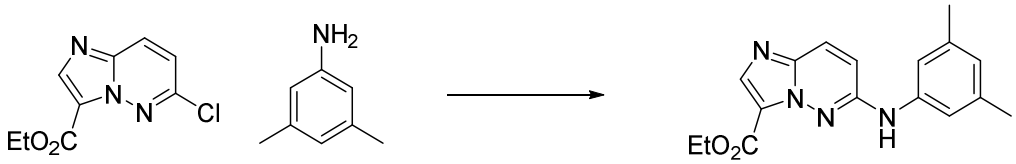
12.41 (br s, 1H), 8.39 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=9.6, 0.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=9.6, 2.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).

Intermediario 78. Ácido 2-((3-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)acético



A una suspensión de 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0.24 mmol) en MeCN (2 ml), se agregaron 2-bromoacetato de *terc-butilo* (0.043 ml, 0.29 mmol) y carbonato de cesio (87 mg, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en THF (2 ml), luego se trató con LiOH acuoso 1M (0.485 ml, 0.485 mmol) y MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 1N (~0.5 ml), y los volátiles se evaporaron. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó durante la noche en un horno de vacío a 50 °C para obtener Intermediario 78 (53.7 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 265.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.29 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Intermediario 79. 6-((3,5-dimetilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo



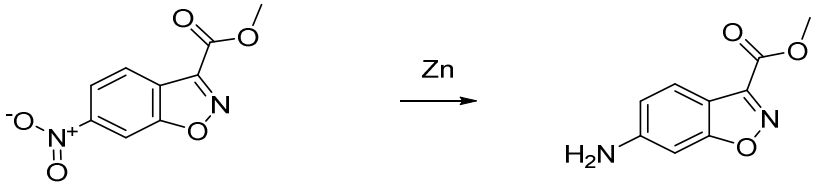
Una solución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2.22 mmol) en DMA (15 ml) se purgó con N_2 durante 15 min. A esta mezcla se agregaron 3,5-dimetilanilina (537 mg, 4.43 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (406 mg, 0.443 mmol), XANTPHOS (513 mg, 0.886 mmol) y carbonato de cesio (2.89 g, 8.86 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 125 °C durante 1.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Se agregó EtOAc (100 ml) para diluir el filtrado. La solución se lavó con agua (3X). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener un producto crudo. El producto se purificó usando cromatografía de gel de sílice (gradiente de 0 a 100 % EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 79 (340 mg, 49%) como un sólido marrón. MS(ESI) *m/z*: 311.3 $(M+H)^+$.

Intermediario 80. Ácido 6-((3,5-dimetilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico



A una solución de Intermediario 79 (340 mg, 1.10 mmol) en THF (22 ml) y MeOH (11 ml) a 0 °C, se agregó cuidadosamente LiOH acuoso 3M (11.5 ml, 34.5 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en 100 ml de NaOH (acuoso) 0.01 M. El acuoso se lavó con hexanos y 1:1 hexanos:EtOAc. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc (4x). La fase orgánica se concentró para obtener Intermediario 80 (250 mg, 81%), que se usó sin purificación adicional. MS(ESI) *m/z*: 283.1 $(M+H)^+$.

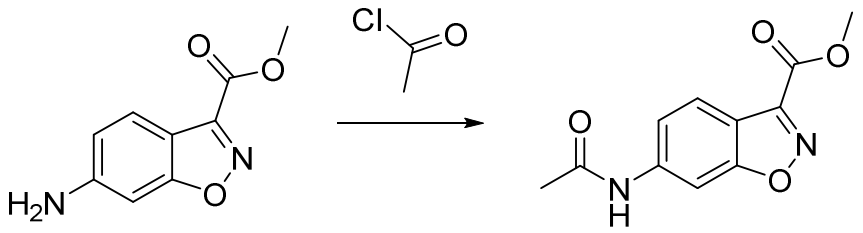
Intermediario 81. 6-aminobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo



A una solución de 6-nitro-1,2-bencisoxazol-3-carboxilato de metilo (98 mg, 0.44 mmol) en metanol (5 ml) y agua (2.5 ml), se agregaron cloruro de amonio (118 mg, 2.21 mmol) y zinc (144 mg, 2.21 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70° con agitación vigorosa durante 2 h. La

mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se diluyó con salmuera (200 ml), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3X), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-10% $MeOH/CH_2Cl_2$) para obtener Intermediario 81 (8 mg, 9 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 193.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.83 (dd, *J*=8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.75 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).

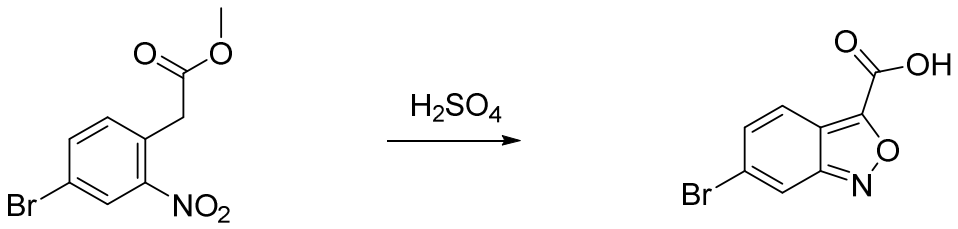
Intermediario 82. 6-acetamidobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo.



A una mezcla de Intermediario 81 (8 mg, 0.042 mmol) y DIEA (10 µl, 0.057 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de acetilo (4 µl, 0.06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-100 % EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 82 (7 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 235.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4)

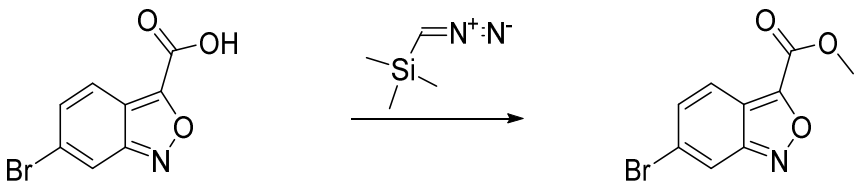
δ 8.31 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Intermediario 83. Ácido 6-bromobenzo[c]isoxazol-3-carboxílico



Se calentó 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acetato de metilo (1.64 g, 5.98 mmol) en H_2SO_4 (10 ml, 188 mmol) a 110 °C durante 2h. La solución de color marrón oscuro se vertió en hielo, luego se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica combinada se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-100% EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 83 (468 mg, 32% de rendimiento) como un sólido naranja. MS(ESI) *m/z*: 243.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.01 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=9.2, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9.1, 1.4 Hz, 1H).

Intermediario 84. 6-bromobenzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo



A una solución de Intermediario 83 (200 mg, 0.826 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (1 ml) a 0 °C, se agregó por

goteo TMS-diazometano 2M (0.537 ml, 1.074 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-100 % EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 84 (185 mg, 0.723 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 255.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.95 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=9.2, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)

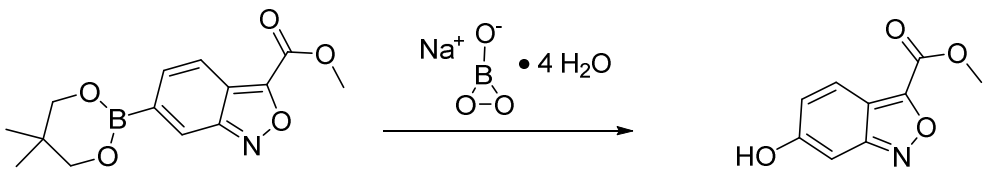
Intermediario 85. 6-(5.5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo



A un vial sellable que contenía una suspensión de acetato de potasio (138 mg, 1.406 mmol), Intermediario 84 (120 mg, 0.469 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (138 mg, 0.609 mmol) en DMSO (1 ml), purgada con Ar durante 10 min, se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) y diclorometano (34.3 mg, 0.047 mmol). El vial se tapó, y la reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante

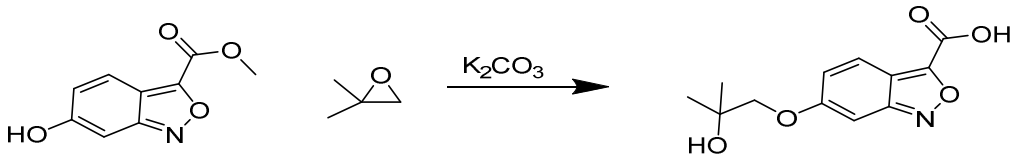
cromatografía instantánea (gradiente de 0-100% EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 85 (65 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 222.0 (M(ácido borónico) +H)$^+$; RMN-^{1}H (400MHz, THF) δ 10.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 0.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).

Intermediario 86. 6-hidroxibenzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo



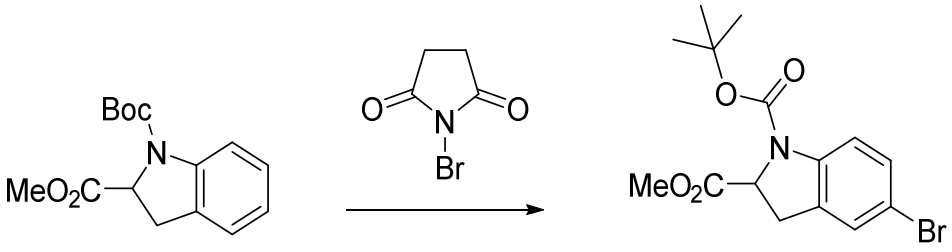
Una mezcla homogénea de Intermediario 85 (65 mg, 0.225 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con una mezcla de perborato de sodio tetrahidrato (41.5 mg, 0.270 mmol) en agua (2 ml) durante 2.5 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, luego se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-100% EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 86 (40 mg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 194.1 (M+H)$^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.79 (dd, *J*=9.4, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

Intermediario 87. Ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[c]isoxazol-3-carboxílico



A una solución de Intermediario 86 (40 mg, 0.207 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (0.13 ml), se agregaron K_2CO_3 (114 mg, 0.828 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0.280 ml, 3.11 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se acidificó con HCl 1.0 N, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener Intermediario 87 (13 mg, 25% de rendimiento) como una espuma amarilla. MS(ESI) *m/z*: 252.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, THF) δ 7.80 (dd, *J*=9.4, 0.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.82 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

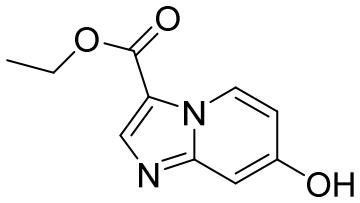
Intermediario 88. 1-*terc-butil* 2-metil 5-bromoindolin-1,2-dicarboxilato



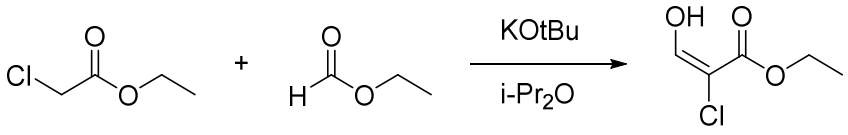
Se agregó NBS (128 mg, 0.721 mmol) a una solución de 1-*terc-butil* 2-metil indolin-1,2-dicarboxilato (200 mg,

0.721 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-100% EtOAc/hexanos) para obtener Intermediario 88 (175 mg, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS(ESI) *m/z*: 300.0 (M -*t*-Bu + 2H)$^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dd, *J*=16.7, 11.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*=16.7, 4.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 9H).

Intermediario 89: 7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



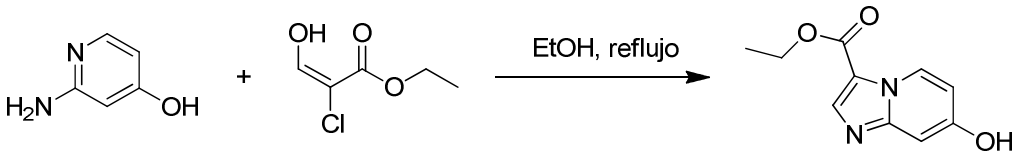
Intermediario 89A: 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo



A una suspensión enfriada (agua helada) de KO^{t}Bu (10.5 g, 94 mmol) en diisopropiléter (150 ml) se agregaron 2-cloroacetato de etilo (10.0 ml, 94 mmol) y formiato de etilo (7.55 ml, 94 mmol). La reacción se agitó en N_2 a temperatura

ambiente durante la noche. El sólido formado se recolectó mediante filtración, y luego se lavó con dietiléter. El sólido se volvió a disolver en H_2O (100 ml), y la solución acuosa se lavó con dietiléter (50 ml). La solución acuosa luego se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH ~5 con HCl 1.0 N. Se extrajo con éter (2 x 60 ml). La fase orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró, y el solvente se eliminó para obtener un líquido beige (7.03 g, 50%) como producto.

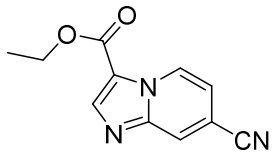
Intermediario 89:



Una solución de 2-aminopiridin-4-ol (0.50 g, 4.54 mmol) e Intermediario 89A (1.03 g, 6.81 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó en N_2 a reflujo durante 4 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 89 (0.55 g, 60%) como un sólido de color tostado claro. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.35 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 4.47 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 207.1 $[M+H]^+$.

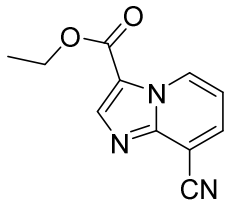
Los siguientes intermediarios se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 89, haciendo reaccionar el Intermediario 89A con los derivados de aminopiridina adecuados.

Intermediario 90: 7-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



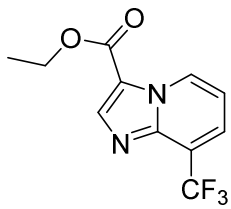
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (dd, *J*=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.45 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 216.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 91: 8-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (dd, *J*=7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.45 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 216.0 $[M+H]^+$.

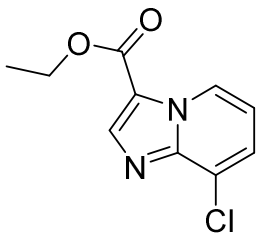
Intermediario 92: 8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, *J*=6.8 Hz, 1H),

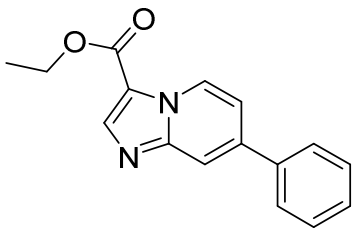
8.38 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.44 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 259.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 93: 8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J*=7.0, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 225.0/227.0 $[M+H]^+$.

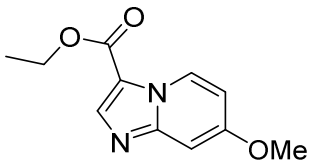
Intermediario 94: 7-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (dd, *J*=7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, *J*=7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 267.0 $[M+H]^+$.

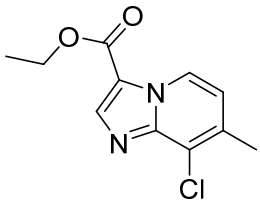
Intermediario 95: 7-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-

carboxilato de etilo



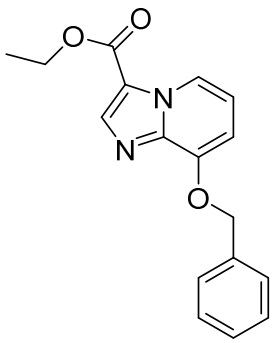
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J*=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 96: 8-cloro-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.41 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 239.0 $[M+H]^+$.

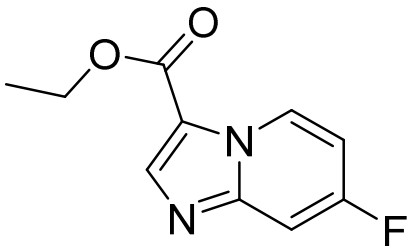
Intermediario 97: 8-(benciloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H),

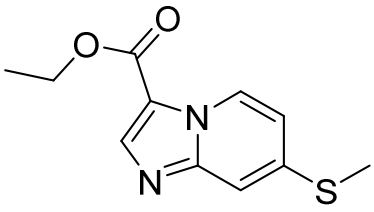
8.25 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.41 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 297.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 98: 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 - 9.23 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 6.91 (td, *J*=7.3, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 209.0 $[M+H]^+$.

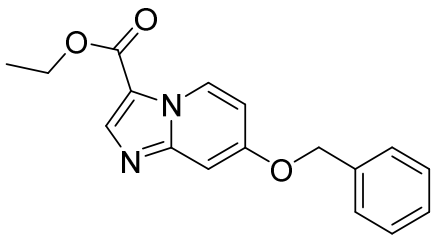
Intermediario 99: 7-(metiltio)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (dd, *J*=7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 237.1 $[M+H]^+$.

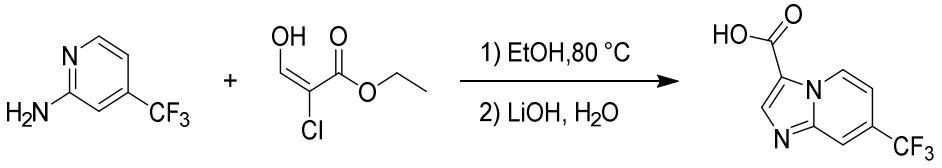
Intermediario 100: 7-(benciloxi)imidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 7.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 297.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 101: ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico

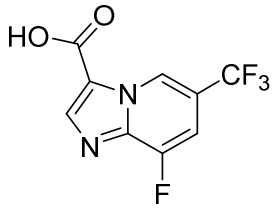


Una solución de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (100 mg, 0.62 mmol) y 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo (139 mg, 0.93 mmol) en EtOH (3 ml) en un vial sellado se agitó en N_2 a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción se agregaron agua (0.5 ml) y LiOH (57.0 mg, 2.34 mmol). Se agitó a 60 °C durante 3 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener Intermediario 101 (132 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, *J*=7.3 Hz, 1H),

8.42 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.49 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 230.9 $[M+H]^+$.

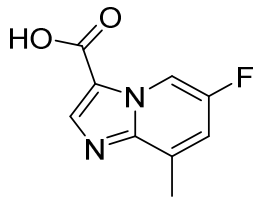
Los siguientes intermediarios se prepararon se acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 101 haciendo reaccionar el Intermediario 88A con los derivados de aminopiridina adecuados.

Intermediario 102: ácido 8-fluoro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 248.9 $[M+H]^+$.

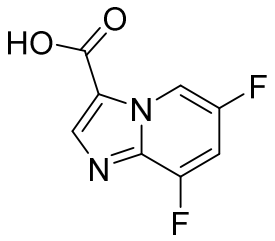
Intermediario 103: ácido 6-fluoro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (ddd, *J*=4.6, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 2.59 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 195.0 $[M+H]^+$.

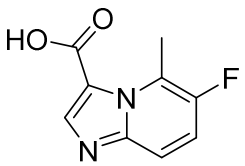
Intermediario 104: ácido 6,8-difluoroimidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxílico



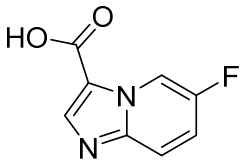
RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (br s, 1H), 9.15 (ddd, *J*=4.4, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (ddd, *J*=11.1, 9.1, 2.2 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 199.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 105: ácido 6-fluoro-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



LC-MS(ESI) *m/z*: 195.0 $[M+H]^+$.

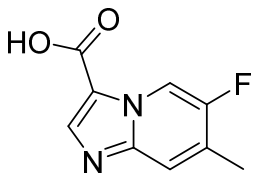
Intermediario 106: ácido 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (ddd, *J*=4.8, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (ddd, *J*=9.9, 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J*=9.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 180.9 $[M+H]^+$.

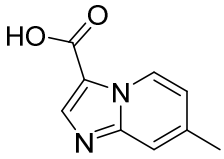
Intermediario 107: ácido 6-fluoro-7-

metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



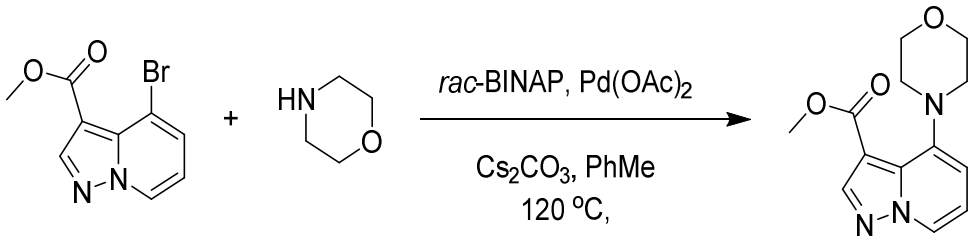
RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 195.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 108: ácido 7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 177.0 $[M+H]^+$.

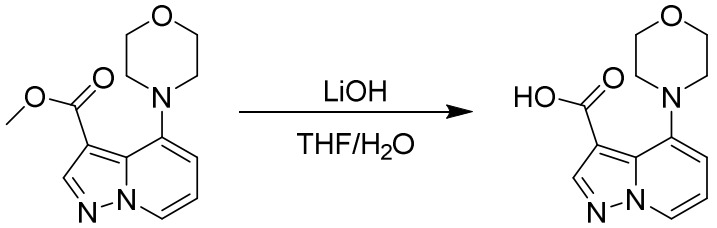
Intermediario 109: 4-morfolinopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



Se colocaron 4-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5.3 mg, 0.024 mmol), BINAP (22 mg, 0.035 mmol) y Cs_2CO_3 (192 mg, 0.59 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se

desgasificó (3x vacío y argón), luego se agregaron tolueno (2 ml) y morfolina (0.044 ml, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente, y luego se agitó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener Intermediario 109 (74 mg, 72%) como un sólido de color tostado claro. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 4H). LC-MS(ESI) *m/z*: 262.0 $[M+H]^+$.

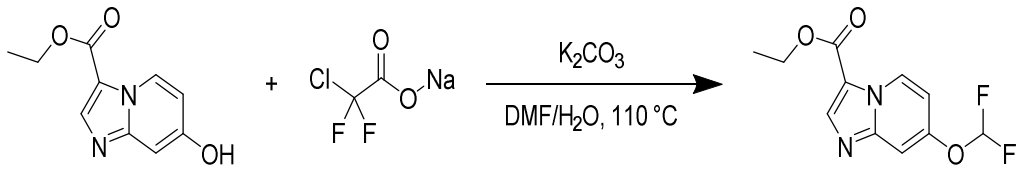
Intermediario 110: ácido 4-morfolinopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



A una solución de Intermediario 109 (63 mg, 0.24 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (1 ml) se agregó LiOH (29 mg, 1.21 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se eliminó para obtener un producto crudo sólido blanco (85 mg). LC-MS(ESI) *m/z*: 248.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 111: 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-

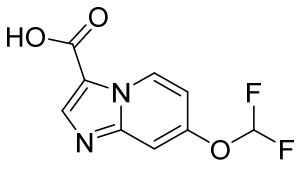
a]piridin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (55 mg, 0.27 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (81 mg, 0.53 mmol), K_2CO_3 (74 mg, 0.53 mmol) y H_2O (0.4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 110 °C durante 2 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 111 (21 mg, 31%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (t, *J*=72.6 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 257.0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la síntesis del Intermediario 109 y el Intermediario 110.

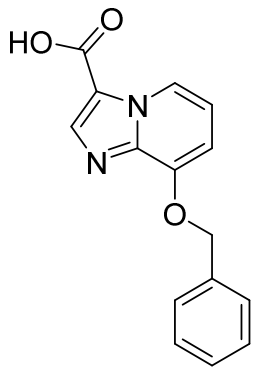
Intermediario 112: ácido 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (dd, *J*=7.5, 0.7 Hz,

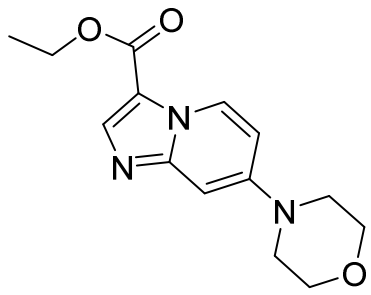
1H), 8.31 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=73.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.7, 2.6 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 229.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 113: ácido 8-(benciloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



LC-MS(ESI) *m/z*: 269.0 $[M+H]^+$.

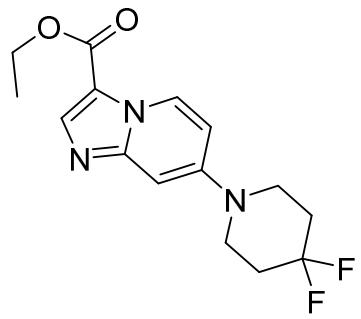
Intermediario 114: 7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 4H), 3.33 - 3.16 (m, 4H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 276.1 $[M+H]^+$.

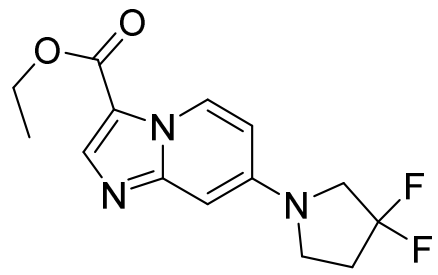
Intermediario 115: 7-(4,4-difluoropiperidin-1-

il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 310.0 $[M+H]^+$.

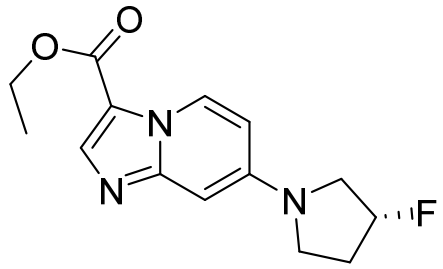
Intermediario 116: 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.76 (t, *J*=12.9 Hz, 2H), 3.64 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 296.0 $[M+H]^+$.

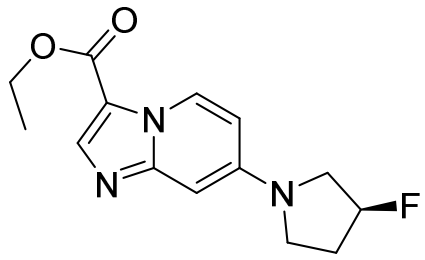
Intermediario 117: 7-(3-fluoropirrolidin-1-

il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*R*)-etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.31 (m, 1H), 4.36 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 3H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 278.0 $[M+H]^+$.

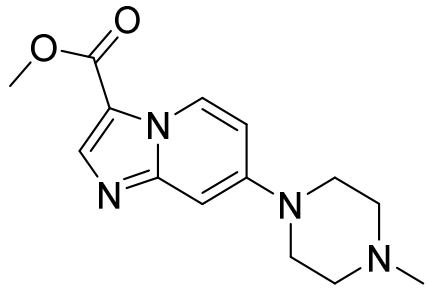
Intermediario 118: 7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*S*)-etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 1H), 4.36 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 3H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 278.0 $[M+H]^+$.

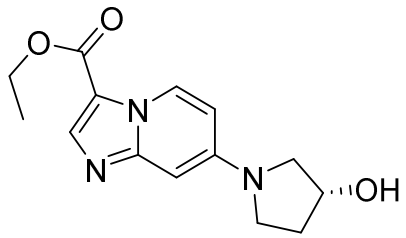
Intermediario 119: 7-(4-metilpiperazin-1-

il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 - 3.27 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 275.0 $[M+H]^+$.

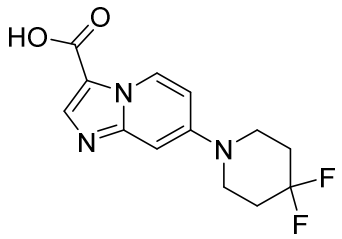
Intermediario 120: 7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*R*)-etilo



RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.36 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 276.1 $[M+H]^+$.

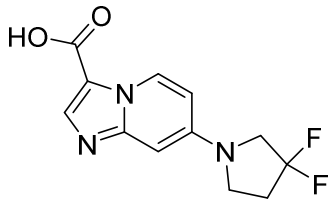
Intermediario 121: ácido 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-

carboxílico



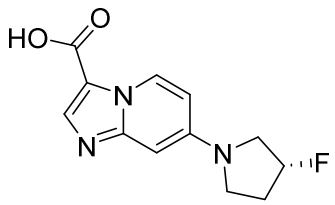
RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 4H), 2.22 - 1.93 (m, 4H). LC-MS(ESI) *m/z*: 282.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 122: ácido 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.72 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (tt, *J*=14.3, 7.4 Hz, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*: 268.0 $[M+H]^+$.

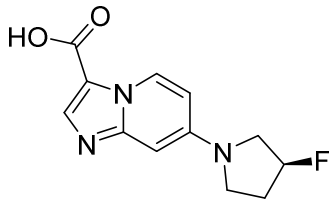
Intermediario 123: ácido (*R*)-7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J*=7.7 Hz, 1H),

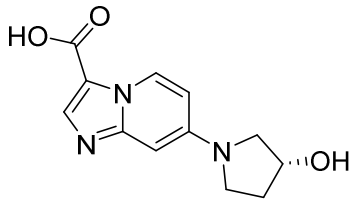
8.45 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.71 - 5.38 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.68 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.42 - 2.12 (m, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*: 250.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 124: ácido (*S*)-7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.65 - 5.39 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 3H), 2.42 - 2.11 (m, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*: 250.0 $[M+H]^+$.

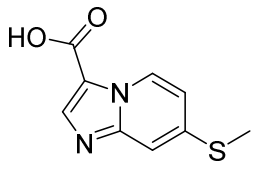
Intermediario 125: ácido (*R*)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 248.1 $[M+H]^+$.

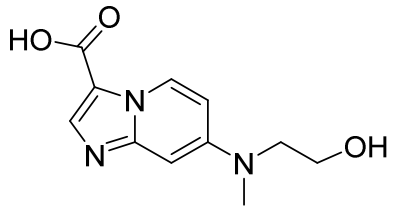
Intermediario 126: ácido 7-(metiltio)imidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxílico



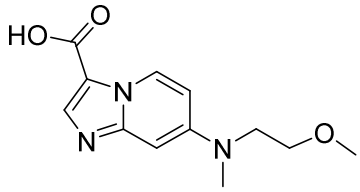
RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.36 (dd, *J*=7.4, 0.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.3, 2.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 209.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 127: ácido 7-((2-hidroxietil)(metil)amino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.62 (t, *J*=3.6 Hz, 4H), 3.12 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 236.0 $[M+H]^+$.

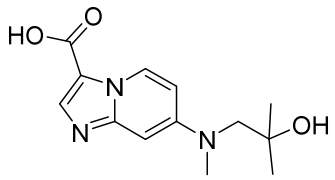
Intermediario 128: ácido 7-((2-metoxietil)(metil)amino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.56 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.25

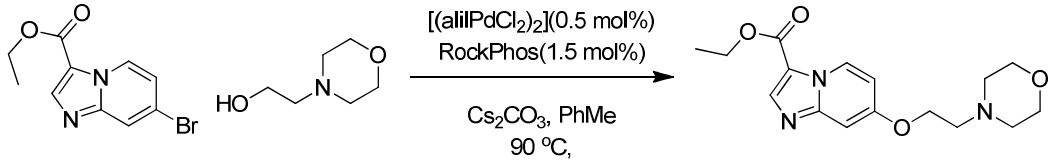
(s, 3H), 3.11 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 250.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 129: ácido 7-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 3.52 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.15 (s, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 264.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 130: 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo

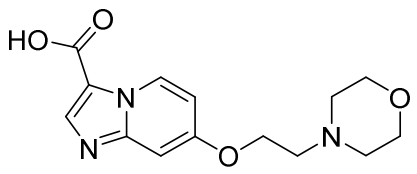


Se colocaron 7-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0.37 mmol), cloruro de alilpaladio dímero (2.0 mg, 5.6 µmol), RockPhos (5.2 mg, 0.011 mmol) y Cs_2CO_3 (182 mg, 0.56 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío y argón), luego se agregaron tolueno (2 ml) y 2-morfolinoetanol (73 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente, y se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase

inversa para obtener Intermediario 130 (96 mg, 81%) como un sólido de color tostado claro. LC-MS(ESI) *m/z*: 320.0 $[M+H]^+$.

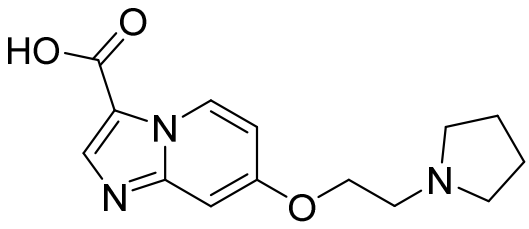
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los descritos en la síntesis del Intermediario 110, el Intermediario 111 y el Intermediario 130.

Intermediario 131: ácido 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 3.17 (br. m, 8H). LC-MS(ESI) *m/z*: 292.0 $[M+H]^+$.

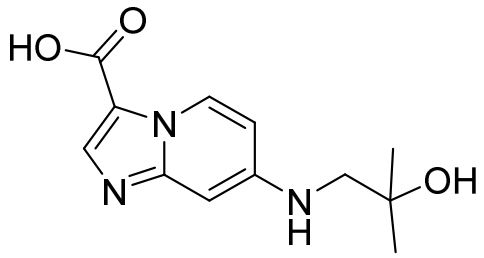
Intermediario 132: ácido 7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 3.86 - 2.93 (m, 6H), 2.06 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*:

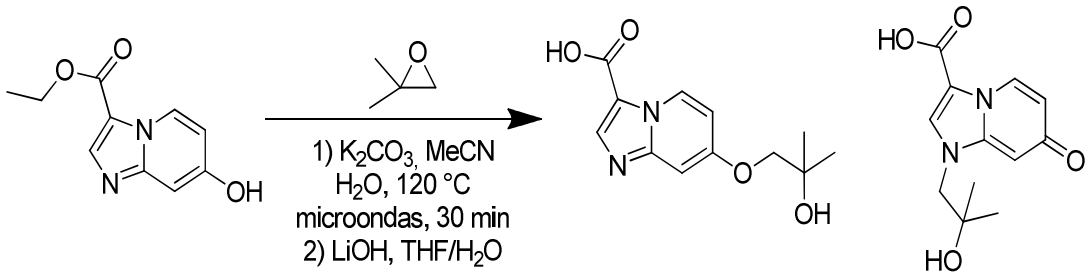
276.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 133: ácido 7-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.11 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 3.12 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 250.0 $[M+H]^+$.

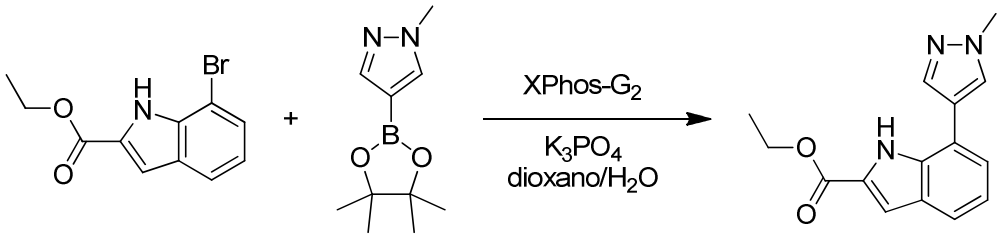
Intermediario 134: ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico, e Intermediario 135: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-1,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



A una solución de 7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.46 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y H_2O (0.2 ml), se agregaron K_2CO_3 (268 mg, 1.94 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0.66 ml, 7.27 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con microondas a 120 °C

durante 30 min. El solvente se eliminó. Al residuo se agregaron THF (2 ml), H_2O (0.5 ml) y LiOH (20 mg). Después de agitar a 50 °C durante 5 h, el solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo Intermediario 134 (55 mg, 45%) e Intermediario 135 (23 mg, 13%). Intermediario 134: RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.28 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=7.7, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 251.0 $[M+H]^+$. El Intermediario 135: RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.7, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.16 (s, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 251.0 $[M+H]^+$.

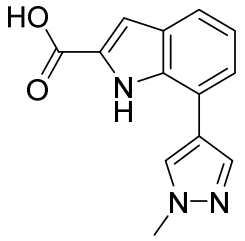
Intermediario 136: 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo



A una solución de 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.37 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (0.5 ml) se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (93 mg, 0.45 mmol), K_3PO_4 (198 mg, 0.93 mmol) y precatalizador XPhos- G2-Pd (14.7 mg, 0.019 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El

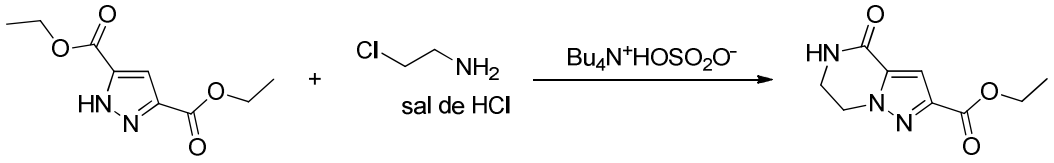
solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo Intermediario 136 (94 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.9, 7.3 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 270.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 137: ácido 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico



LC-MS(ESI) *m/z*: 242.1 $[M+H]^+$.

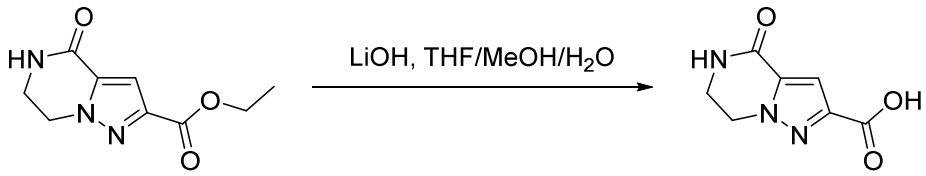
Intermediario 138: 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo



Se agregó NaOH (3.53 g, 88 mmol) a una solución de 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (5.35 g, 25.2 mmol) en acetonitrilo (40 ml). Después de 30 min, se agregaron 2-clorhidrato de cloroetanamina (3.22 g, 27.7 mmol) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (0.43 g, 1.26 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriarla, se

agregó HCl concentrado (5 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de fase normal produjo Intermediario 138 (2.72 g, 52%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.40 (dd, *J*=6.7, 5.5 Hz, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 210.1 $[M+H]^+$.

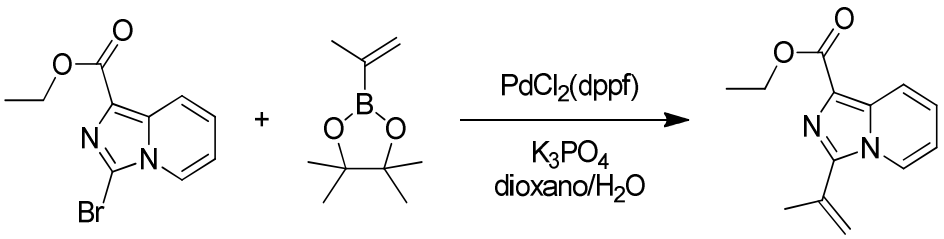
Intermediario 139: ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico



Una solución de hidróxido de litio monohidrato (2.73 g, 65.0 mmol) en H_2O (30.0 ml) se agregó a una suspensión de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (2.72 g, 13.0 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) a 0 °C. Luego, la suspensión se agitó a temperatura ambiente dura. Los solventes se eliminaron. Se agregó H_2O (20 ml). La solución transparente se enfrió a 0 °C, se agregó HCl concentrado para (5.42 ml, 65.0 mmol) llevar el pH a ~3. La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se secó para obtener un sólido blanco (2.2 g, 93%). LC-MS(ESI) *m/z*: 182.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 140: 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-

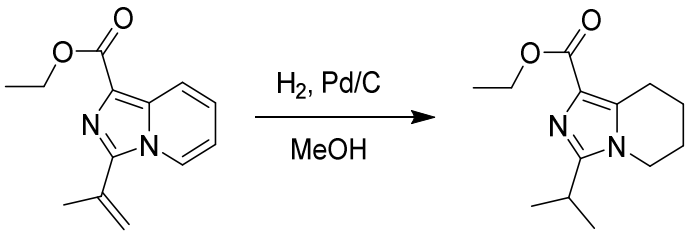
a]piridin-1-carboxilato de etilo



A una solución de 3-bromoimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo (30 mg, 0.11 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0.5 ml), se agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (28 mg, 0.17 mmol), K_3PO_4 (59 mg, 0.28 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8.2 mg, 0.011 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 15 min. La fase orgánica se separó, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo (21 mg, 82%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (dd, *J*=7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (dt, *J*=9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J*=9.1, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.50 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 231.0 $[M+H]^+$.

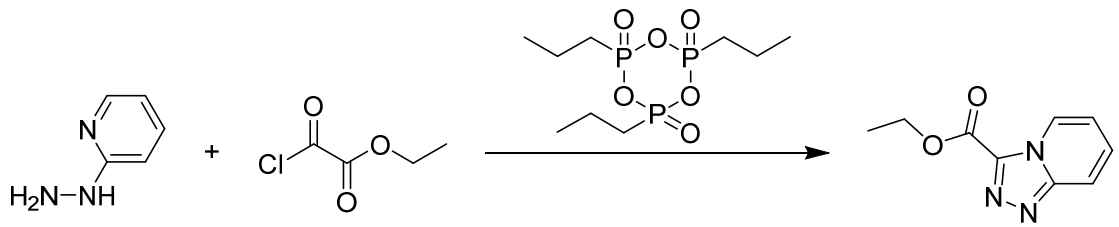
Intermediario 141: 3-isopropil-5,6,7,8-

tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo:



A una solución de 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo (21 mg, 0.091 mmol) en MeOH (3 ml) se agregó una cantidad catalítica de 10% de Pd/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el solvente se eliminó para obtener un sólido blanco (20 mg, 93%). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.08 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.97 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 9H). LC-MS(ESI) *m/z*: 237.1 $[M+H]^+$.

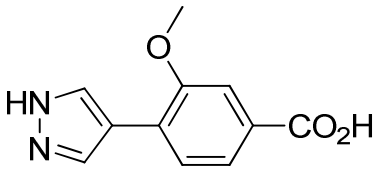
Intermediario 142: [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo



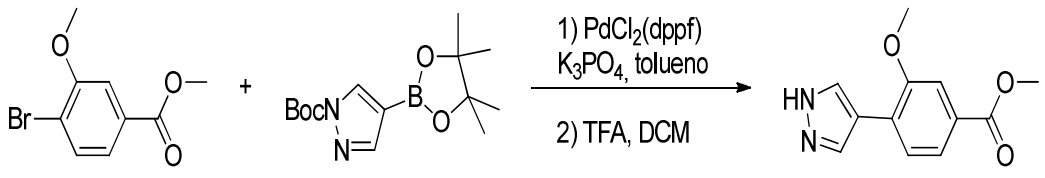
A una solución de 2-hidrazinilpiridina (1.3 g, 11.9 mmol) en tolueno (10 ml), se agregaron DIEA (6.2 ml, 35.7 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.63 g, 11.9 mmol) a 0

°C. La reacción se agitó en N_2 a 0 °C durante 10 min. Luego a la reacción se agregó T3P® (50 % en EtOAc, 8.5 ml, 14.3 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1M, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo Intermediario 142 (0.36 g, 16 %) como un sólido marrón claro. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=9.2, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 4.54 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 191.9 $[M+H]^+$.

Intermediario 143: ácido 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoico



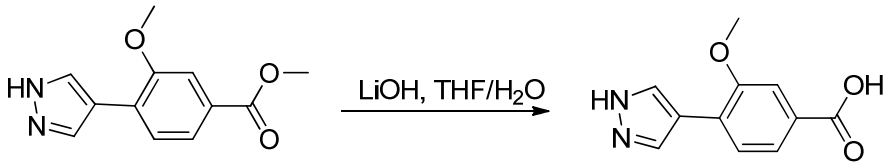
Intermediario 143A: 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (1.32 g, 5.39 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (5 ml),

se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (1.901 g, 6.46 mmol), fosfato de potasio (2.86 g, 13.47 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0.197 g, 0.269 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), y se agregó TFA (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se eliminó. El residuo se absorbió en EtOAc, que se lavó con $NaHCO_3$ (3x) y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal. El producto deseado se aisló como un sólido blanco (0.86 g, 69 % de rendimiento). LCMS(ESI) *m/z*: 233.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

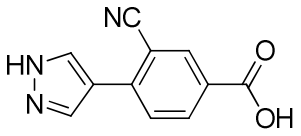
Intermediario 143:



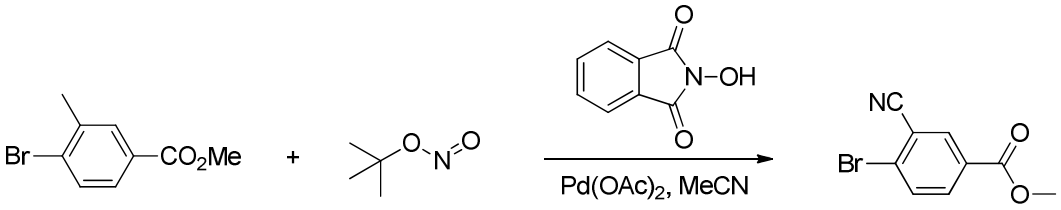
A una solución de Intermediario 143A (860 mg, 3.70 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml), se agregó LiOH (133 mg, 5.55 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se

neutralizó con solución de HCl 1 N. El solvente se eliminó para obtener un sólido pálido de Intermediario 143 (810 mg. 100 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. LCMS(ESI) *m/z*: 219.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br. s, 2H), 7.54 (br. s, 1H), 7.43 (br. s, 2H), 3.84 (s, 3H).

Intermediario 144: ácido 3-ciano-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoico



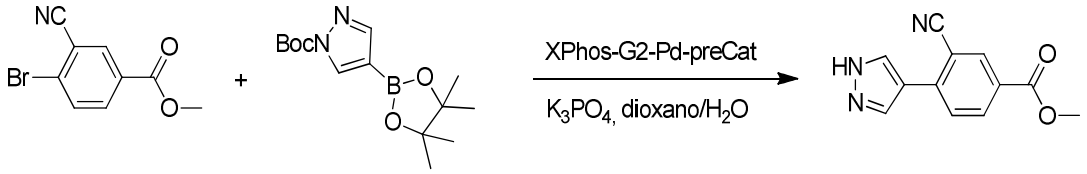
Intermediario 144A: 4-bromo-3-cianobenzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1.2 g, 5.0 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se agregaron 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (0.82 g, 5.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 0.25 mmol) y nitrito de *terc-butilo* (1.8 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 80 °C durante 24 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante

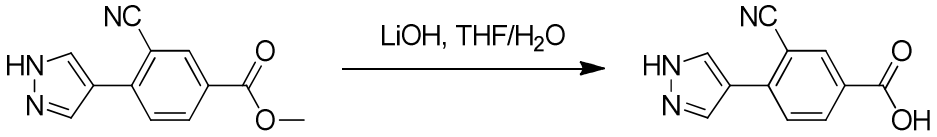
cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 144A (0.65 g, 54 %) como un sólido blanco. LC-MS(ESI) *m/z*: 249.9/241.9 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

Intermediario 144B: 3-ciano-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



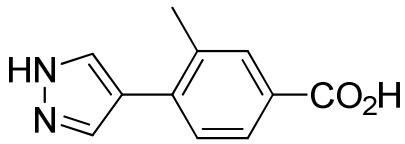
A una solución de Intermediario 144A (0.25 g, 1.0 mmol) en dioxano (10 ml), se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (0.37 g, 1.3 mmol), K_3PO_4 (1 M, 3.1 ml, 3.1 mmol) y XPhos-G2-Pd-PreCat (16 mg, 0.021 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 144B (0.22 g, 93 %) como un sólido blanco. LC-MS(ESI) *m/z*: 228.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.27 (br s, 1H), 8.37 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

Intermediario 144:

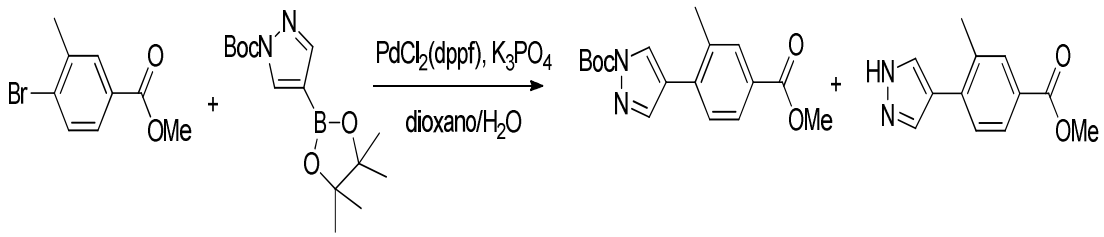


A una solución de Intermediario 144B (0.22 g, 0.97 mmol) en THF (7 ml) y agua (3 ml), se agregó LiOH (70 mg, 2.9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se neutralizó con HCl 1.0 N. El solvente se eliminó para obtener Intermediario 144 (0.21 g, 100 %) como un sólido blanco. LC-MS(ESI) *m/z*: 214.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 3H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H).

Intermediario 145: ácido 3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoico



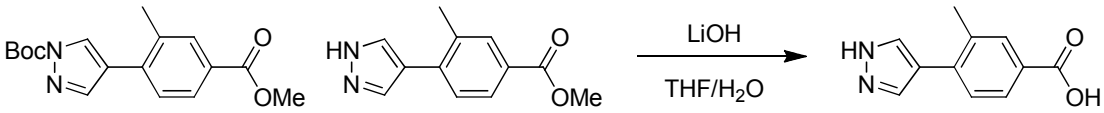
Intermediario 145A: 4-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo*, e Intermediario 145B: 3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo

(1.1 g, 4.8 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml), se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (1.6 g, 5.3 mmol), fosfato de potasio (2.6 g, 12 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0.18 g, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 145A (1.1 g, 70 %) e Intermediario 145B (0.28 g, 27 %) como sólidos blancos. El Intermediario 145A: LCMS(ESI) *m/z*: 317.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (s, 9H). El Intermediario 145B: LCMS(ESI) *m/z*: 217.1, $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.03 (br s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.43 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

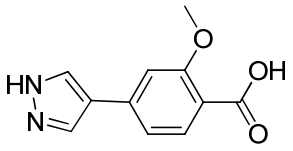
Intermediario 145:



A una solución de una mezcla de Intermediario 145A e Intermediario 145B (4.7 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml), se agregó LiOH (0.34 g, 14 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante la

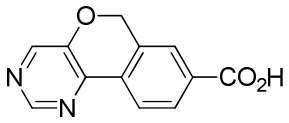
noche. El solvente se eliminó a presión reducida, y el producto crudo se secó para obtener Intermediario 145 (0.95 g, 100 %) como un sólido de color tostado claro. LCMS(ESI) *m/z*: 203.0 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1H), 7.60 (br s, 3H), 7.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

Intermediario 146: ácido 2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoico

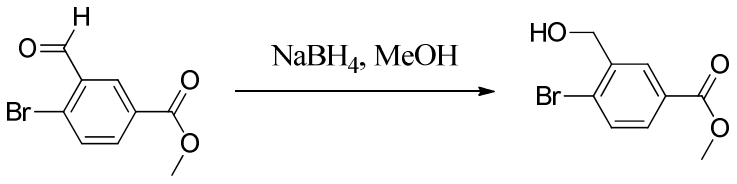


El Intermediario 146 se sintetizó de acuerdo con una vía similar a la del Intermediario 143 usando 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo en la etapa del Intermediario 143A. LCMS(ESI) *m/z*: 219.1 $(M+H)^+$.

Intermediario 147: ácido 6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



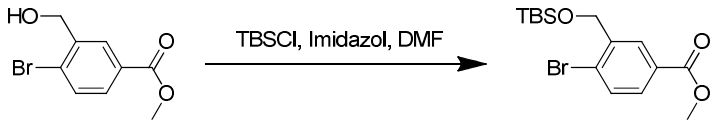
Intermediario 147A: 4-bromo-3-(hidroximetil)benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo (1.53 g, 6.29 mmol) en MeOH (20 ml), se agregó $NaBH_4$

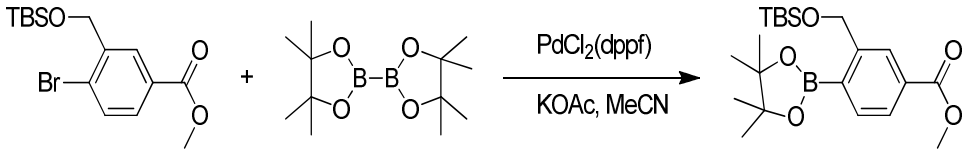
(0.238 g, 6.29 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 30 min. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener Intermediario 147A como un aceite transparente e incoloro (1.50 g, 97 %). LCMS(ESI) *m/z*: 244.9/246.9 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

Intermediario 147B: 4-bromo-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoato de metilo



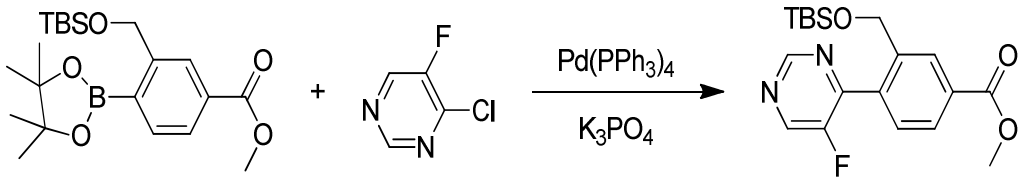
A una solución de Intermediario 147A (1.49 g, 6.08 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron imidazol (0.621 g, 9.12 mmol) y TBS-Cl (1.10 g, 7.30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 147B (1.89 g, 87 %). LCMS(ESI) *m/z*: 359.0/360.9 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

Intermediario 147C: 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



A una solución de Intermediario 147B (1.41 g, 3.92 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.20 g, 4.71 mmol), KOAc (0.77 g, 7.85 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0.14 g, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 5 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 147C como un aceite transparente e incoloro (1.18 g, 74 %). LCMS(ESI) *m/z*: 407.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.24 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

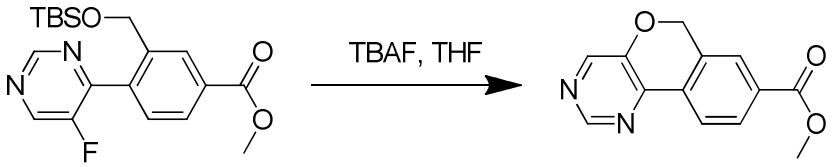
Intermediario 147D: 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(5-fluoropirimidin-4-il)benzoato de metilo



A una solución de Intermediario 147C (285 mg, 0.701

mmol) en dioxano (2 ml), se agregaron 4-cloro-5-fluoropirimidina (93 mg, 0.701 mmol), K_3PO_4 (447 mg, 2.10 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (81 mg, 0.070 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 147D como un aceite transparente e incoloro (225 mg, 85 %). LCMS(ESI) *m/z*: 377.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

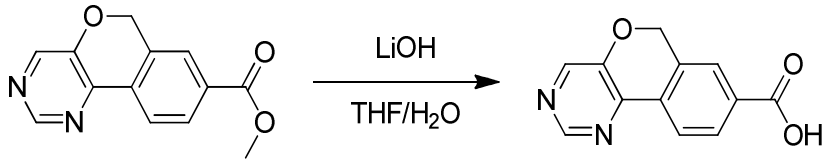
Intermediario 147E: 6*H*-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxilato de metilo



A una solución de Intermediario 147D (225 mg, 0.598 mmol) en THF (3 ml), se agregó TBAF (1 M en THF, 3.0 ml, 3.0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 30 min. La LCMS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 147E como un sólido blanco

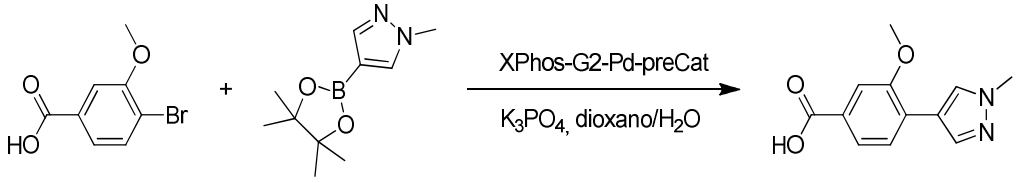
(142 mg, 98 %). LCMS(ESI) *m/z*: 243.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Intermediario 147:



A una solución de Intermediario 147E (142 mg, 0.586 mmol) en THF (6 ml) y H_2O (2 ml), se agregó LiOH (70.2 mg, 2.93 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó para obtener Intermediario 147 como un sólido blanco (134 mg, 100 %). LCMS(ESI) *m/z*: 229.1 $[M+H]^+$; RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H)

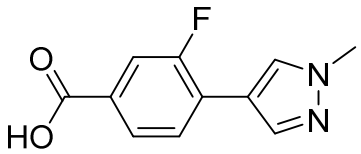
Intermediario 148: ácido 3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico



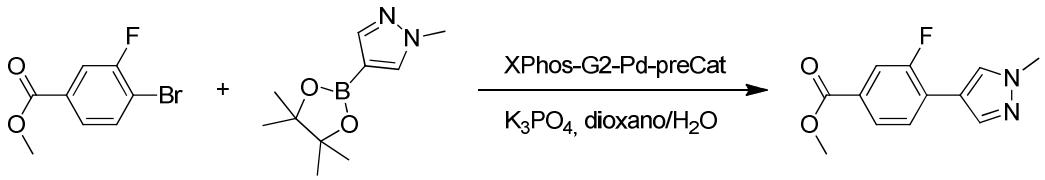
A una solución de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (150 mg, 0.65 mmol) en dioxano (3 ml), se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

(162 mg, 0.78 mmol), K_3PO_4 (413 mg, 1.95 mmol) y XPhos-G2 (26 mg, 0.032 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en un vial sellado a 100 °C durante 1 h. El solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo Intermediario 148 (88 mg, 58 %) como un sólido blancuzco. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 233.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 149: ácido 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico



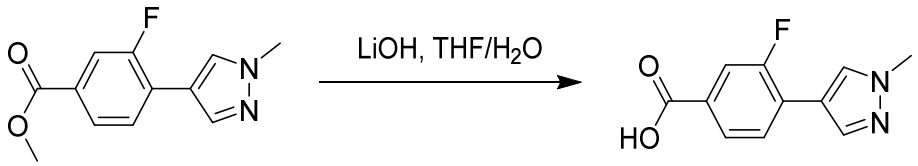
Intermediario 149A: 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0.64 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (0.5 ml), se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (161 mg, 0.77 mmol), K_3PO_4 (342 mg, 1.61 mmol) y XPhos-G2-Pd-preCat (25 mg, 0.032 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con

microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 149A (140 mg, 93 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=11.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 235.0 $[M+H]^+$.

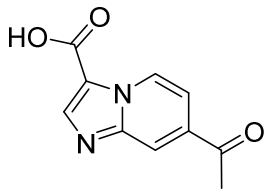
Intermediario 149:



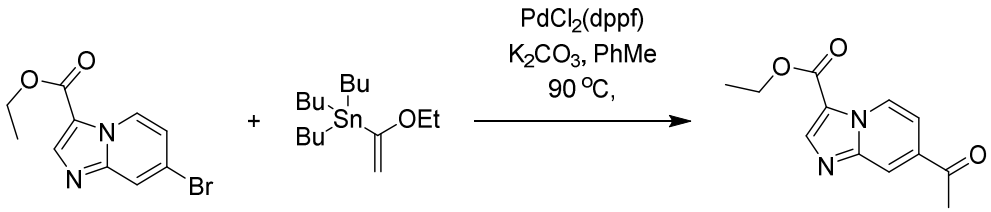
A una solución de Intermediario 149A (130 mg, 0.56 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0.5 ml), se agregó LiOH (53.2 mg, 2.22 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó con TFA, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener Intermediario 149 (115 mg, 94 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=11.9, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 150: ácido 7-acetilimidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxílico

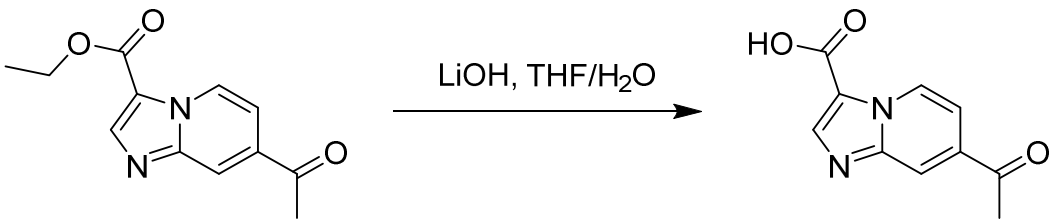


Intermediario 150A, 7-acetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo :



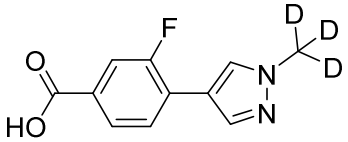
Se colocaron 7-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.100 g, 0.372 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (0.20 g, 0.56 mmol), K_2CO_3 (0.103 g, 0.74 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0.027 g, 0.037 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó, y se agregó tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, se agregó HCl para ajustar el pH a ~2. La reacción se calentó durante 2 h más a 60 °C. Se enfrió, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 150A (27 mg, 31 %) como un sólido marrón claro. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.45 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 233.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 150:

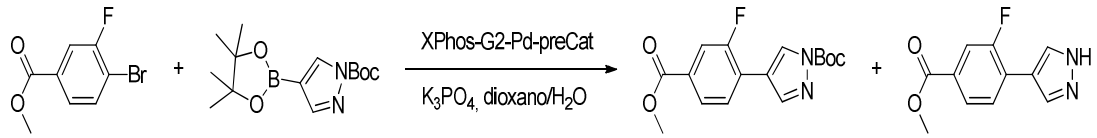


A una solución de Intermediario 150A (27 mg, 0.12 mmol) en THF (2 ml), se agregaron LiOH (14 mg, 0.58 mmol) y H_2O (0.5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se acidificó con TFA, y el solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo Intermediario 150 (12 mg, 51 %) como un sólido blanco. LC-MS(ESI) *m/z*: 204.9 $[M+H]^+$.

Intermediario 151: ácido 3-fluoro-4-(1-(metil-d_3)-1*H*-pirazol-4-il)benzoico



Intermediario 151A: 4-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo*, e Intermediario 151B: 3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



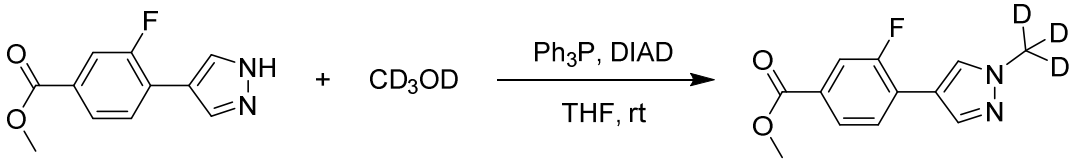
A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzoato de

metilo (526 mg, 2.26 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml), se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (797 mg, 2.71 mmol), K_3PO_4 (958 mg, 4.51 mmol) y XPhos-G2-Pd-preCat (35.5 mg, 0.045 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener dos productos como sólidos blancos. El Intermediario 151A (463 mg, 64 %): RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.68 (s, 9H). LC-MS(ESI) *m/z*: 321.0 $[M+H]^+$. El Intermediario 151B (175 mg, 35 %): RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=11.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.0 $[M+H]^+$.

De manera alternativa, Intermediario 151B se obtuvo de Intermediario 151A. A una solución de Intermediario 151A (463 mg, 1.45 mmol) en DCM (5 ml), se agregó TFA (2 ml, 26.0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó, y el producto se secó al vacío para obtener un sólido beige (480 mg, 99 %) como una sal de TFA. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ

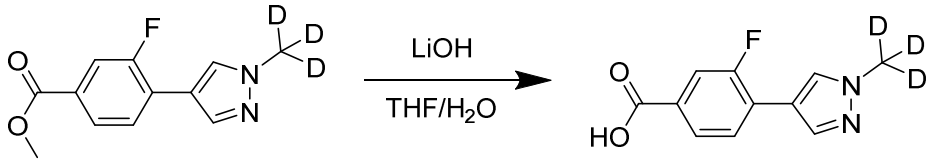
8.18 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.92 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.8, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 151C: 3-fluoro-4-(1-(metil-d_3)-1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo



A una solución de Intermediario 151B (160 mg, 0.73 mmol) en THF (5 ml), se agregaron CD_3OD (26.2 mg, 0.73 mmol), Ph_3P (229 mg, 0.872 mmol) y DIAD (0.18 ml, 0.95 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 151C (92 mg, 53 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=11.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 238.0 $[M+H]^+$.

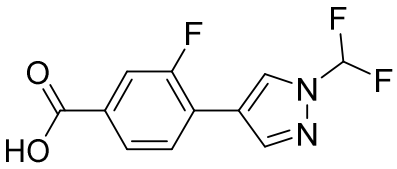
Intermediario 151:



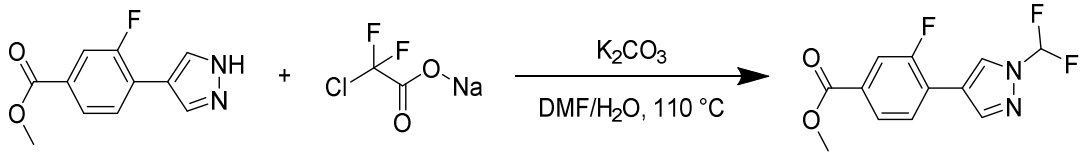
A una solución de Intermediario 151C (92 mg, 0.39 mmol) en THF (2 ml), se agregaron LiOH (27.9 mg, 1.16 mmol) y

agua (0.5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó con TFA, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener Intermediario 151 (42 mg, 49 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (br s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, *J*=11.9, 1.5 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 224.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 152: ácido 4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico



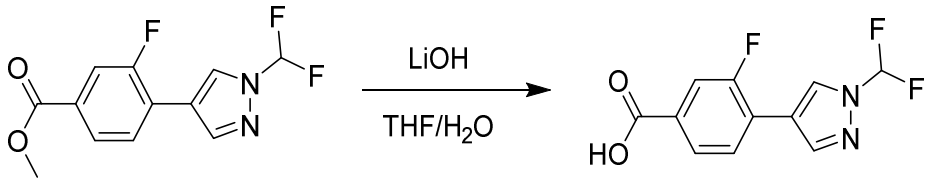
Intermediario 152A: 4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de metilo



A una solución de Intermediario 151B, sal de TFA (150 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 ml) y H_2O (0.5 ml), se agregaron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (137 mg, 0.90 mmol) y K_2CO_3 (155 mg, 1.12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 110 °C durante 5 h. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 152A (76 mg, 63 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=60.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 271.0 $[M+H]^+$.

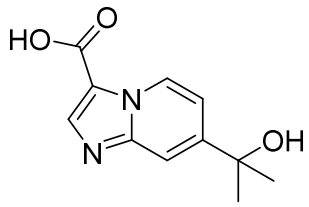
Intermediario 152:



El Intermediario 152 se preparó del Intermediario 152A mediante el mismo procedimiento de hidrólisis que el Intermediario 149.

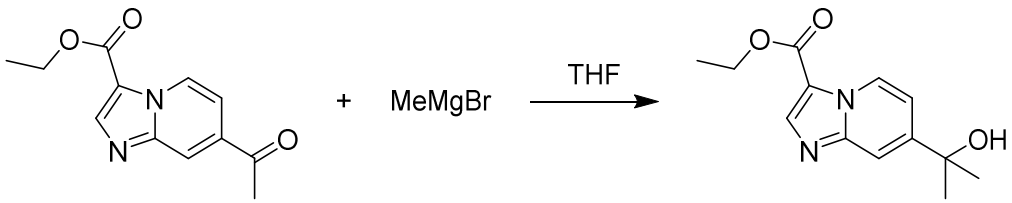
RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (t, *J*=59.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=12.5 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 257.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 153: ácido 7-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



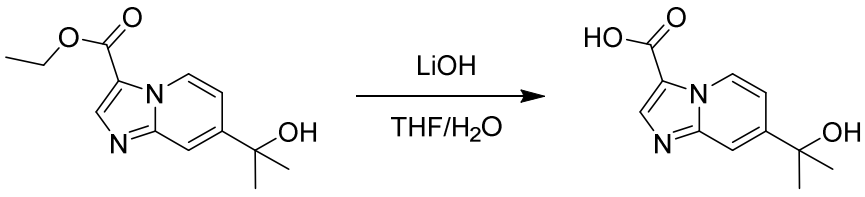
Intermediario 153A: 7-(2-hidroxipropan-2-

il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



A una suspensión de Intermediario 150A (80 mg, 0.298 mmol) en THF (5 ml), se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 0.218 ml, 0.655 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó en N_2 a -78 °C durante 1 h y luego se calentó a 0 °C. Después de agitar durante 30 min más, se agregó MeOH (0.5 ml) para inactivar la reacción. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 153A (16 mg, 22 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (dd, *J*=7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 249.0 $[M+H]^+$.

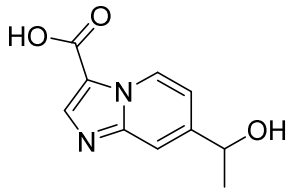
Intermediario 153:



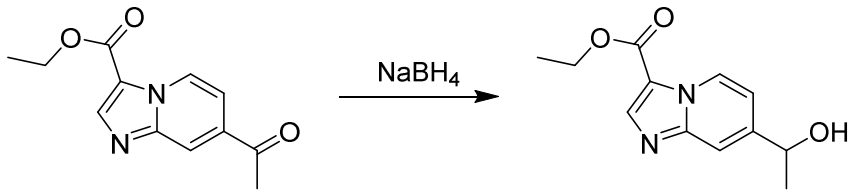
El Intermediario 153 se obtuvo mediante el mismo procedimiento de hidrólisis que el Intermediario 149. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (br. s.,

1H), 1.45 (s, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.0 $[M+H]^+$;

Intermediario 154: ácido 7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico

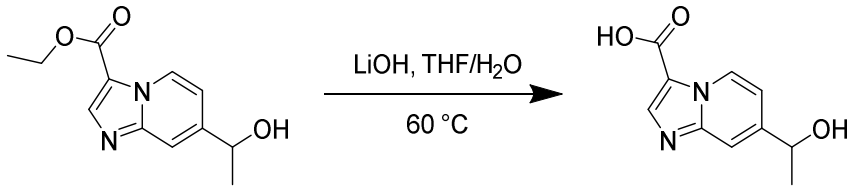


Intermediario 154A: 7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



A una solución de Intermediario 150A (80 mg, 0.30 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó $NaBH_4$ (11.3 mg, 0.30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en N_2 a 0 °C durante 2 h. Se inactivó con HCI 1.0 N, y el solvente se eliminó para obtener el producto como un sólido blanco (70 mg, 100 %). LC-MS(ESI) *m/z*: 235.0 $[M+H]^+$.

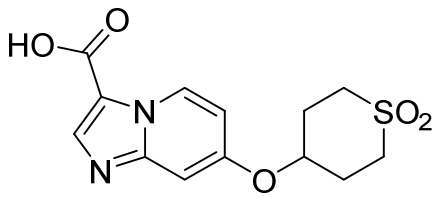
Intermediario 154:



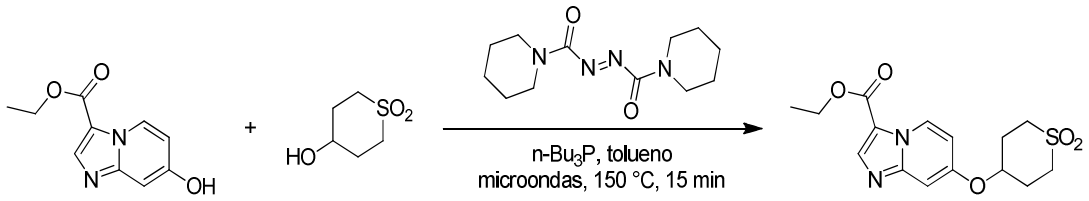
El Intermediario 154 se obtuvo mediante el mismo procedimiento de hidrólisis que el Intermediario 149. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93

(d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.53 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 207.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 155: ácido 7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



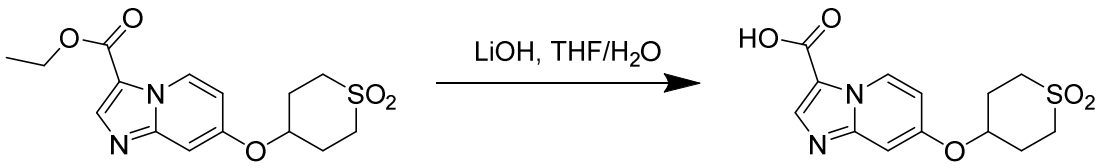
Intermediario 155A: 7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



A un vial de microondas que contenía 7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0.24 mmol), 1,1-dióxido de 4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopirano (73 mg, 0.49 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (184 mg, 0.73 mmol), se agregaron tolueno (3 ml) y tri-*N*-butilfosfina (0.18 ml, 0.73 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 15 min. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 155A (62 mg, 76 %) como un sólido blanco. LC-

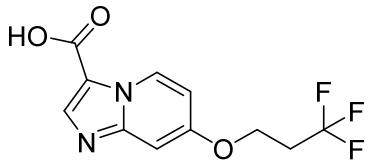
MS(ESI) *m/z*: 339.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 155:



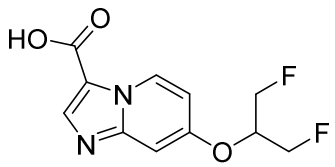
El Intermediario 155 se obtuvo mediante el mismo procedimiento de hidrólisis que el Intermediario 149. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.43 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 4H). LC-MS(ESI) *m/z*: 311.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 156: ácido 7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 156 se obtuvo mediante un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 155. LC-MS(ESI) *m/z*: 275.1 $[M+H]^+$.

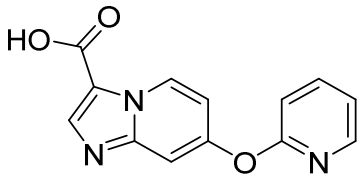
Intermediario 157: ácido 7-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



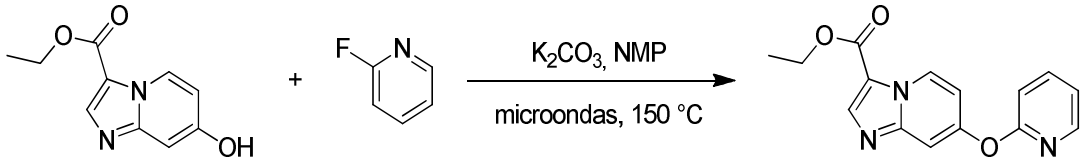
El Intermediario 157 se obtuvo mediante un

procedimiento similar al descrito para el Intermediario 155. LC-MS(ESI) *m/z*: 257.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 158: ácido 7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico

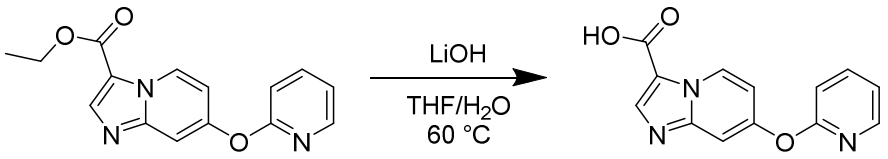


Intermediario 158A: 7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



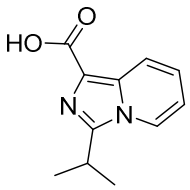
A una solución de Intermediario 89 (30 mg, 0.15 mmol) en NMP (3 ml), se agregaron 2-fluoropiridina (42 mg, 0.44 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0.44 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó con microondas a 160 °C durante 60 min. La reacción se filtró. El producto crudo se purificó mediante fase inversa para obtener Intermediario 158A (40 mg, 69 %) como un sólido marrón claro. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.98 (ddd, *J*=8.2, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J*=7.2, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.38 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 284.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 158:

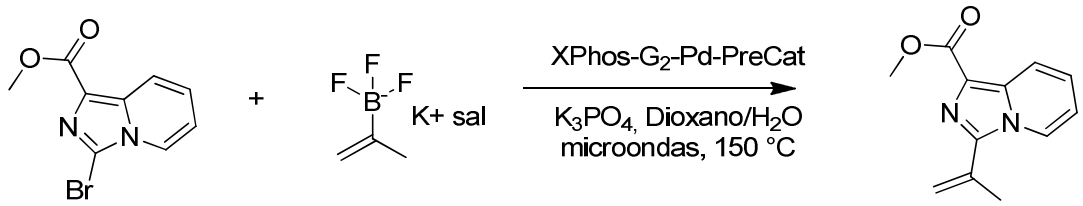


El Intermediario 158 se obtuvo mediante un procedimiento de hidrólisis similar al descrito para el Intermediario 155. RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 9.55 (dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (ddd, *J*=4.9, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (ddd, *J*=8.1, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J*=7.3, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 256.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 159: ácido 3-isopropilimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxílico



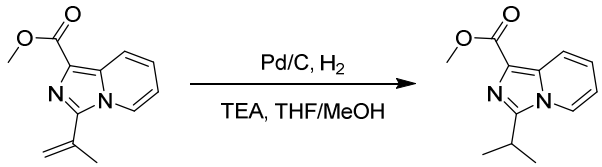
Intermediario 159A: 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de metilo



Un tubo para microondas que contenía 3-bromoimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de metilo (50 mg, 0.20 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (44

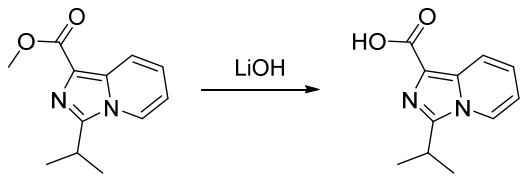
mg, 0.29 mmol) y K_3PO_4 (125 mg, 0.59 mmol) se purgó con nitrógeno, y luego se agregaron dioxano (3 ml), H_2O (0.5 ml) y XPhos- G2-Pd-preCat (15.4 mg, 0.020 mmol). La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó, y el solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 159A (34 mg, 80 %) como un sólido blanco. LC-MS(ESI) *m/z*: 217.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 159B: 3-isopropilimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de metilo



A una solución de Intermediario 159A (34 mg, 0.157 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml), se agregaron TEA (0.11 ml, 0.79 mmol) y 10 % de Pd-C (16.7 mg, 0.016 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se filtró, y el solvente se eliminó para obtener el producto (34 mg, 100 %). LC-MS(ESI) *m/z*: 219.1 $[M+H]^+$.

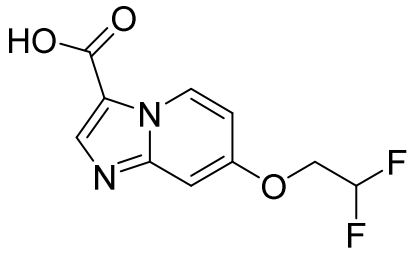
Intermediario 159:



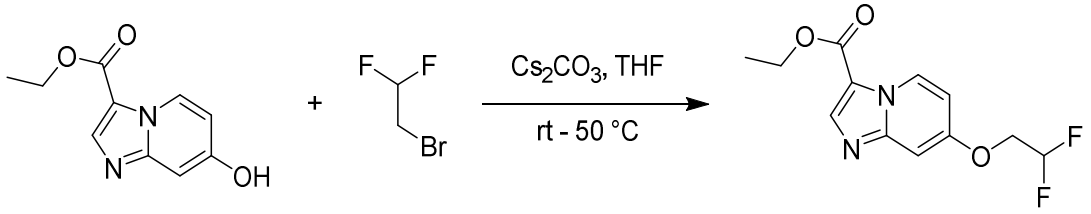
El Intermediario 159 se obtuvo mediante un

procedimiento de hidrólisis similar al descrito para el Intermediario 155. LC-MS(ESI) *m/z:* 205.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 160: ácido 7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico

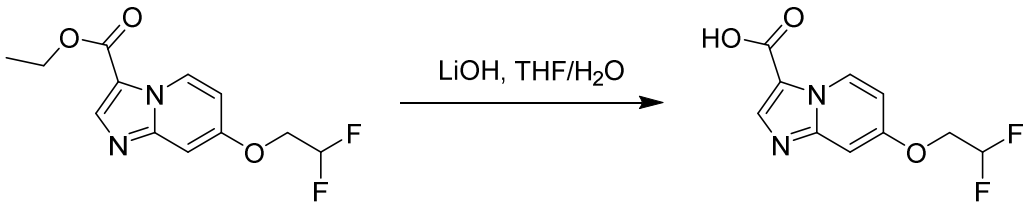


Intermediario 160A: 7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



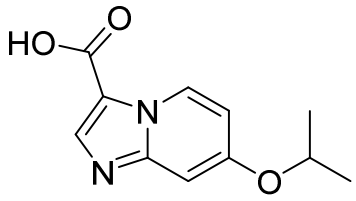
A una solución de Intermediario 89 (50 mg, 0.24 mmol) en THF (2 ml), se agregaron 2-bromo-1,1-difluoroetano (70 mg, 0.49 mmol) y Cs_2CO_3 (158 mg, 0.49 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener Intermediario 160A (42 mg, 64 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (tt, *J*=54.8, 4.4 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.27 (td, *J*=12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 271.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 160:



El Intermediario 160 se obtuvo mediante un procedimiento de hidrólisis similar al descrito para el Intermediario 155. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 - 9.13 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (tt, *J*=54.4, 3.3 Hz, 1H), 4.56 (td, *J*=14.7, 3.3 Hz, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*: 243.0 $[M+H]^+$.

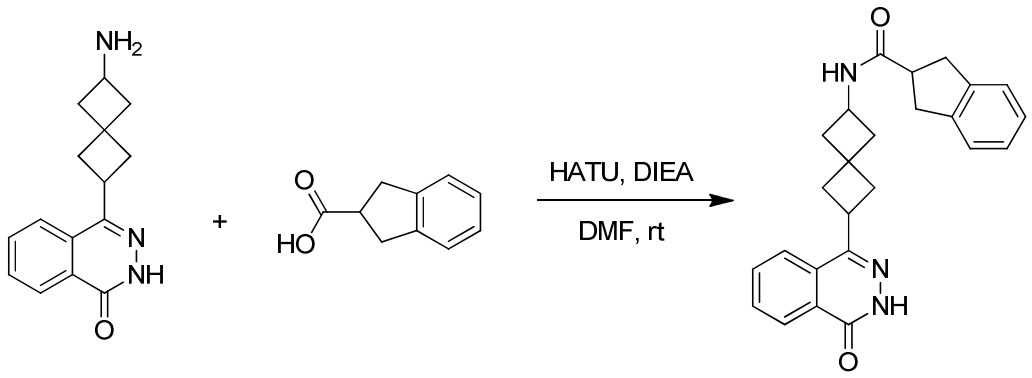
Intermediario 161: ácido 7-isopropoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 161 se obtuvo mediante un procedimiento similar al descrito para el Intermediario 160. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (dd, *J*=7.7, 0.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 4.90 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=6.2 Hz, 6H). LC-MS(ESI) *m/z*: 221.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1: *N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-

carboxamida.



El Intermediario 1 (29 mg, 0.060 mmol) se disolvió en DMF seco (1 ml), luego se agregaron ácido 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-carboxílico (19.5 mg, 0.120 mmol) y DIEA (0.063 ml, 0.360 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agregó HATU (22.8 mg, 0.060 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 1 (15.3 mg, 63 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 400.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 4.14 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.88 (t, *J*=9.8

Hz, 1H). HPLC RT = 1.52 min (Método E), 1.61 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1. El Intermediario 1 se acopló con el ácido adecuado. Se pudieron usar diversos reactivos de acoplamiento además de ona, que se describe en el Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

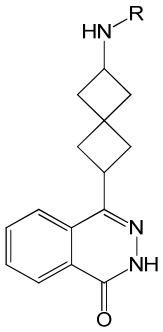
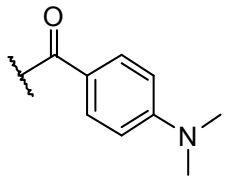
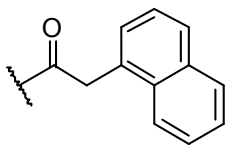
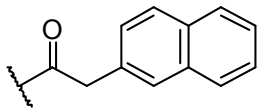
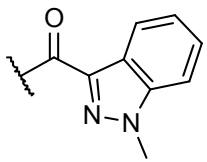
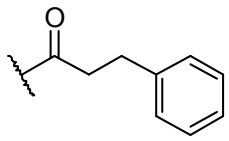
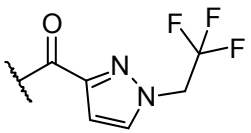
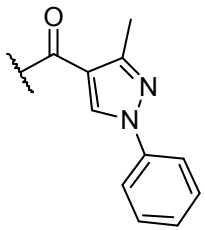


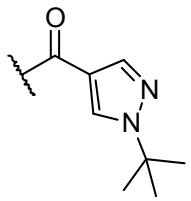
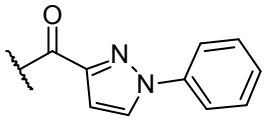
Tabla 1

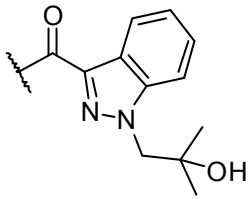
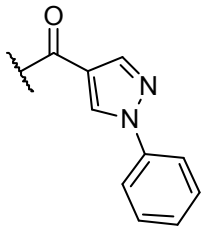
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
2		4-(dimetilamino)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida	403.2	E: 1.31 F: 1.40	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.33 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

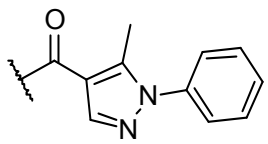
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
3		2-(naftalen-1-il)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida	424.3	E: 1.58 F: 1.67	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 3H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.09 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.88 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.07 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H)
4		2-(naftalen-2-il)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida	424.1	E: 1.68 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.10 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.87 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
5		1-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	414.2	E: 1.61 F: 1.51	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 2H)
6		N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida	388.3	E: 1.42 F: 1.51	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.78 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 5H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.97 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.80 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

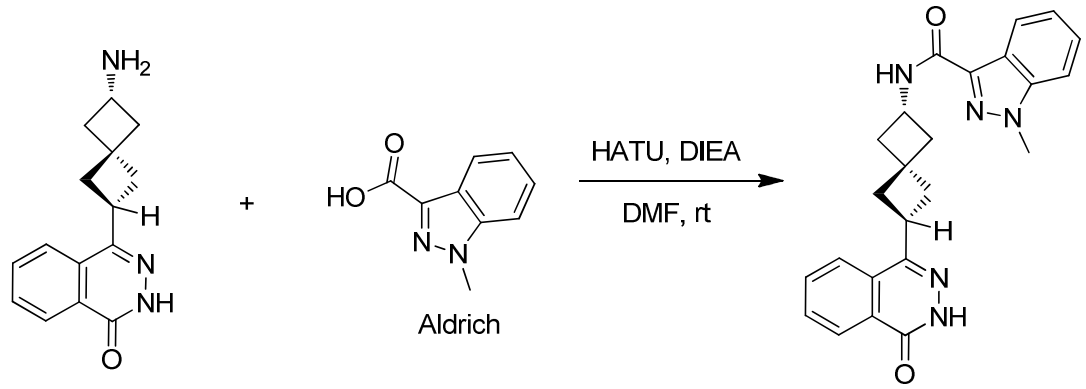
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
7		N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	432.2	E: 1.47 F: 1.47	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.18 (q, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.40 - 4.23 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H)
8		3-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	440.25	E: 1.67 F: 1.67	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (d, *J*=8.2 Hz, 3H), 2.24 (br. s., 1H), 2.17 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.99 (t, *J*=9.6 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
9		1-terc-butil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	406.2	E: 1.44 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.86 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.20 (br. s., 1H), 2.14 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)
10		N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	426.2	E: 1.71 F: 1.71	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 5H), 7.53 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
11		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	472.3	E: 1.59 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 3H), 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.14 (s, 6H)
12		N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	436.2	E: 1.57 F: 1.57	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 4H), 7.52 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.24 (br. s., 1H), 2.19 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.02 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

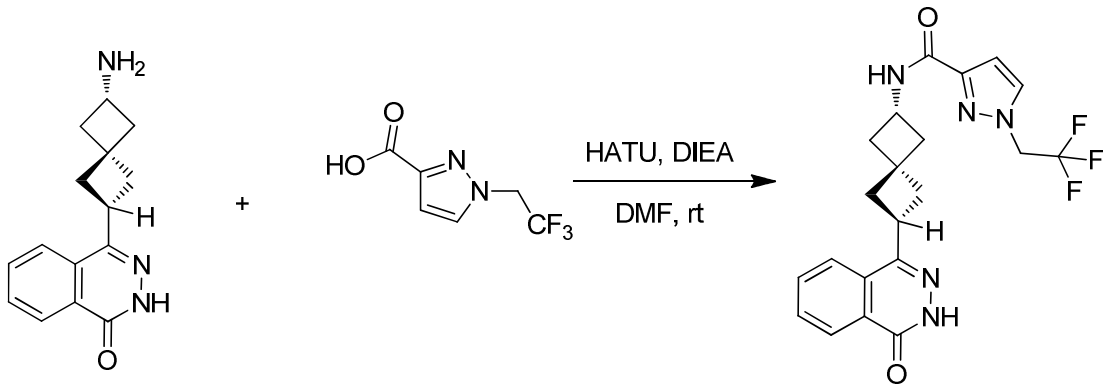
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
13		5-metil-N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	440.2	E: 1.54 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.54 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.36 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ejemplo 14: 1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida



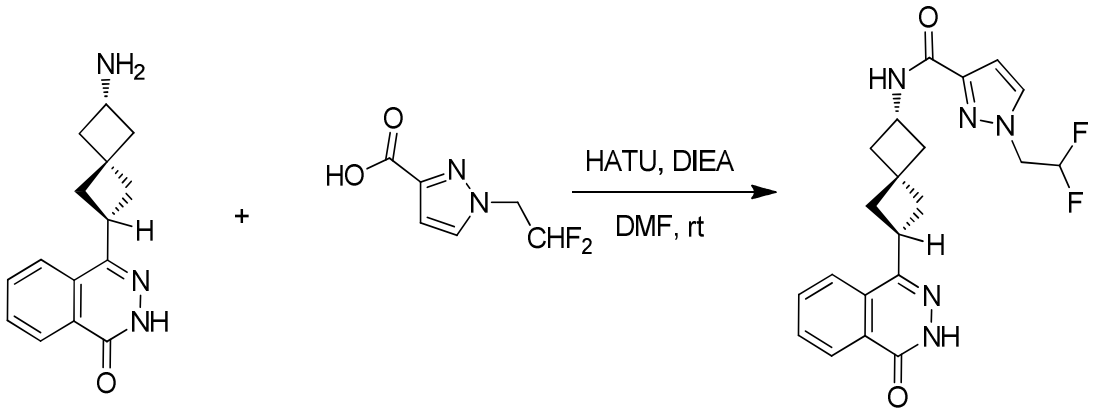
Se disolvió el Intermediario 2 (13 mg, 0.035 mmol) en DMF seco (1 ml), luego se agregaron ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (12.4 mg, 0.070 mmol) y DIEA (0.037 ml, 0.211 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agregó HATU (20 mg, 0.053 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 14 (11.2 mg, 75 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 414.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 3H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 2H). HPLC RT = 1.57 min (Método E), 1.52 min (Método F).

Ejemplo 15: *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



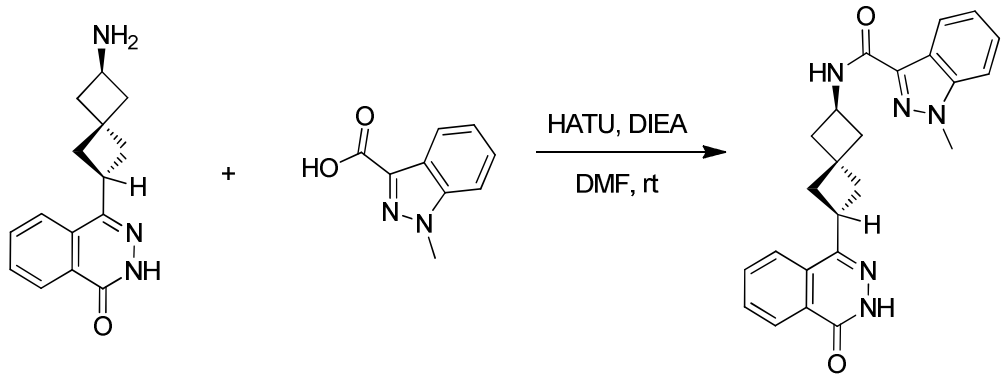
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 14, el acoplamiento de Intermediario 2 (13 mg, 0.035 mmol) y ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (13.7 mg, 0.070 mmol) produjo el Ejemplo 15 (11.7 mg, 77 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 432.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.20 (q, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.33 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H). HPLC RT = 1.34 min (Método E), 1.39 min (Método F).

Ejemplo 16: 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida



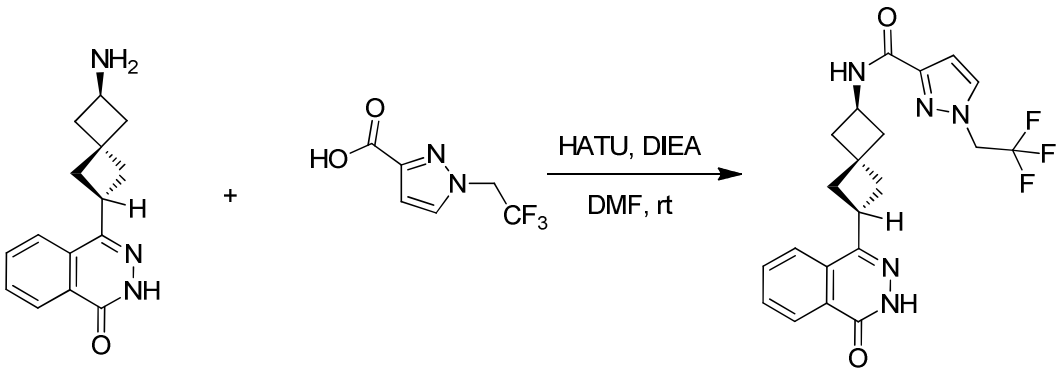
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 14, el acoplamiento de Intermediario 2 (13 mg, 0.035 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (12.4 mg, 0.070 mmol) produjo el Ejemplo 16 (11.4 mg, 78 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 414.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=14.8, 8.1 Hz, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H). HPLC RT = 1.23 min (Método E), 1.27 min (Método F).

Ejemplo 17: 1-metil-*N*-[(aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida



Se disolvió el Intermediario 3 (13 mg, 0.035 mmol) en DMF seco (1 ml), luego se agregaron ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (12.40 mg, 0.070 mmol) y DIEA (0.037 ml, 0.211 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agregó HATU (20.1 mg, 0.053 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 17 (9.7 mg, 67 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 414.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 4H), 2.22 - 2.09 (m, 2H). HPLC RT = 1.57 min (Método E), 1.57 min (Método F).

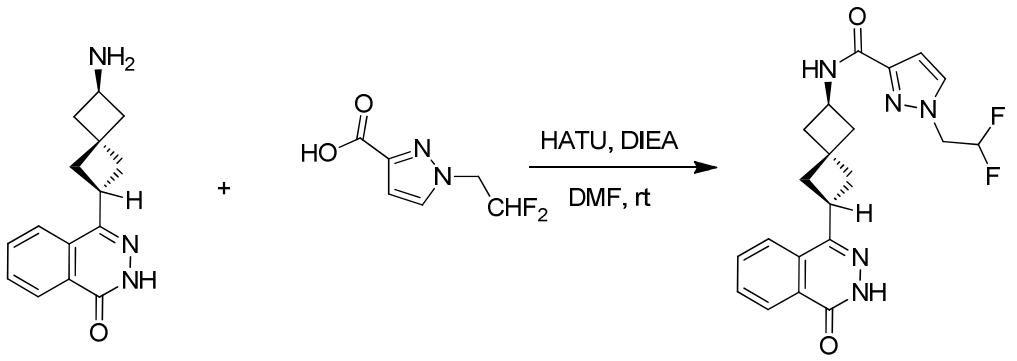
Ejemplo 18: *N*-[(aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, el acoplamiento de Intermediario 3 (13 mg, 0.035 mmol) y ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (13.7 mg, 0.070 mmol) produjo el Ejemplo 18 (10.7 mg, 71 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 432.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 6.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.21 (q, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.33 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H). HPLC RT = 1.39 min (Método E), 1.39 min (Método F).

Ejemplo 19: 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-

3-carboxamida



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, el acoplamiento de Intermediario 3 (13 mg, 0.035 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (12.4 mg, 0.070 mmol) produjo el Ejemplo 19 (9.9 mg, 67 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 414.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=14.8, 8.1 Hz, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H). HPLC RT = 1.27 min (Método E), 1.27 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14. El Intermediario 2 se acopló con el ácido adecuado. Se pudieron usar diversos reactivos de acoplamiento además de ona, que se describe en el Ejemplo 14, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

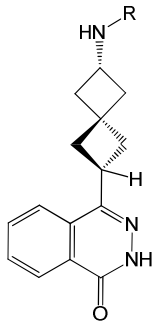
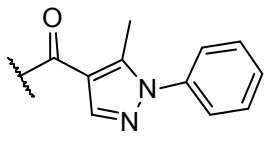
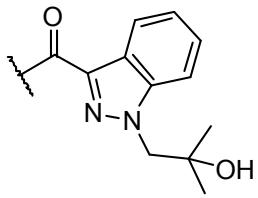
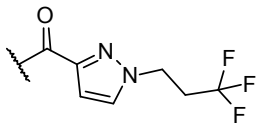
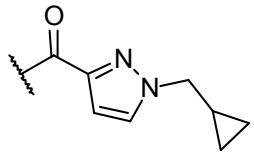
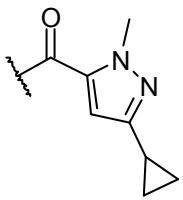


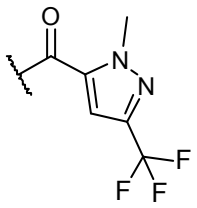
Tabla 2

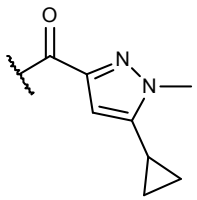
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
20		5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida	440.4	E: 1.56 F: 1.56	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.41 (m, 5H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H)

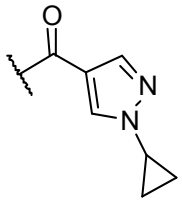
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
21		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida	472.5	E: 1.57 F: 1.57	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)
22		*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida	446.3	E: 1.53 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.32 - 8.16 (m, 2H), 7.99 - 7.71 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 4.42 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 1H)

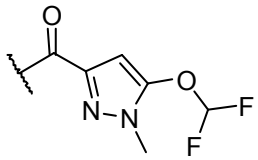
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
23		1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida	404.4	E: 1.51 F: 1.51	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 4H), 6.61 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.31 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.27 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.37 (q, *J*=4.9 Hz, 2H)

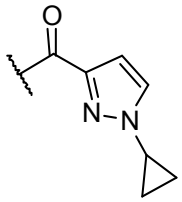
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
24		3-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida	404.6	E: 1.51 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 0.86 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.59 (d, *J*=4.9 Hz, 2H)

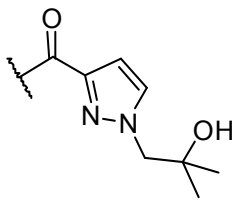
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
25		1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	432.2	E: 1.72 F: 1.72	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 1H)

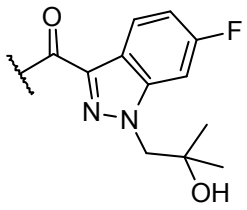
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
26		5-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida	404.2	E: 1.51 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.59 (d, *J*=3.1 Hz, 2H)

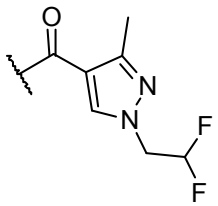
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
27		1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	390.2	E: 1.22 F: 1.14	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 3H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.96 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
28		5-(difluorometoxi)-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida	430.1	E: 1.46 F: 1.47	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 4H), 7.24 (t, *J*=72.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

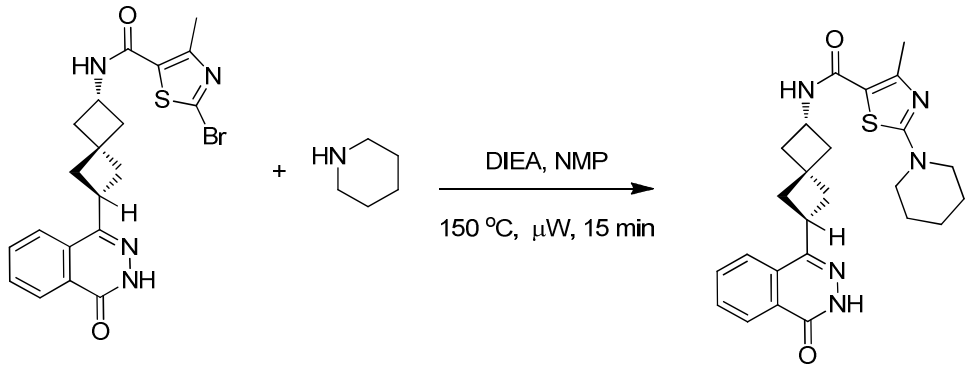
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
29		1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida	390.2	E: 1.4 F: 1.41	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 5H), 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.31 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.77 (tt, *J*=7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
30		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida	422.2	E: 1.22 F: 1.22	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.32 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.26 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.06 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
31		6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida	490.2	E: 1.56 F: 1.54	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.9, 5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.86 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
32		1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	428.2	E: 1.20 F: 1.18	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 3H), 6.34 (tt, *J*=54.5, 3.4 Hz, 1H), 4.56 (td, *J*=15.4, 3.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.97 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ejemplo 33: 4-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol-5-carboxamida.



Se disolvieron el Intermediario 22 (10 mg, 0.022 mmol), piperidina (0.016 ml, 0.16 mmol) y DIEA (0.038 ml, 0.22 mmol) en NMP anhidro (1.5 ml). Luego, el vial de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con TFA (algunas gotas), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 33 (7.6 mg, 69 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 464.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.62 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 3H), 7.88 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.02 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 6H). HPLC RT = 1.21 min (Método E), 1.40 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 33. El Intermediario 22 se acopló con la amina. Se pudieron usar diversos solventes además de ona, que se describe en el Ejemplo 33, tales como TEA, DBU, DABCO. Se pudieron usar diversos solventes además de ona, que se describe en el Ejemplo 33, tales como DMF, *n*-butanol, DMPU, THF.

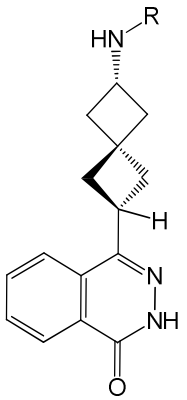
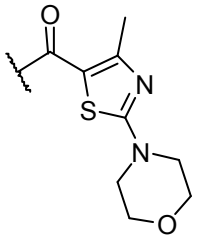
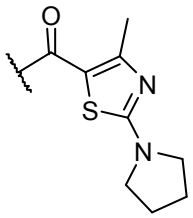
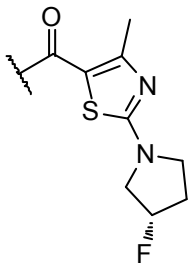
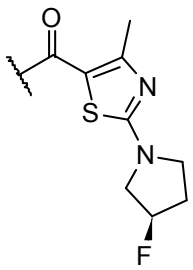
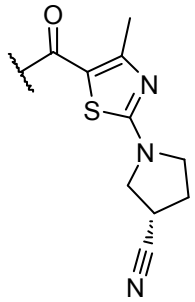


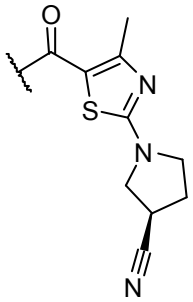
Tabla 3

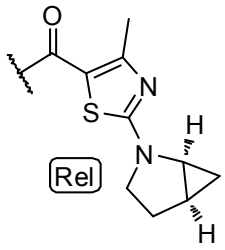
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
34		4-metil-2-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	466.1	E: 1.14 F: 1.34	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.75 (m, 4H), 4.23 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.68 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 6H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

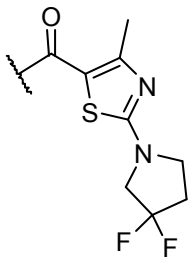
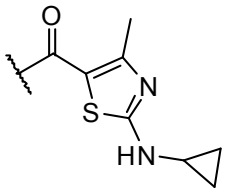
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
35		4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	450.2	E: 1.39 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.59 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 6H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 5H)
36		2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	468.3	E: 1.20 F: 1.43	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 3H), 5.43 (d, *J*=52.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 4H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.01 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
37		2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	468.3	E: 1.20 F: 1.43	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 3H), 5.39 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 2.46 (br. s., 6H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H)

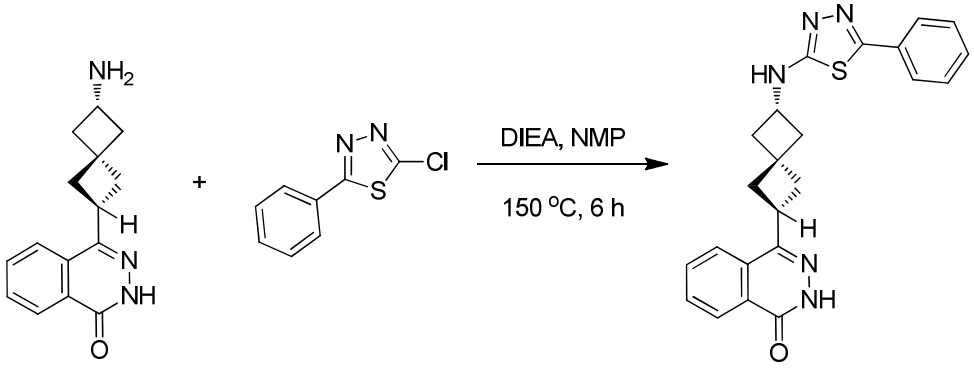
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
38		2-[(3*S*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	475.2	E: 1.19 F: 1.36	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (dd, *J*=12.1, 6.4 Hz, 3H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 2.46 (br. s., 4H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
39		2-[(3*R*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	475.2	E: 1.18 F: 1.36	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 4.17 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.83 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 2.46 (br. s., 4H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
40		rel-2-[(1*S*.5*R*)-2-azabiciclo [3.1.0]hexan-2-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	462.3	E: 1.24 F: 1.54	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.82 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.46 (br. s., 4H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 1.97 (q, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 1H), 0.54 (br. s., 1H)

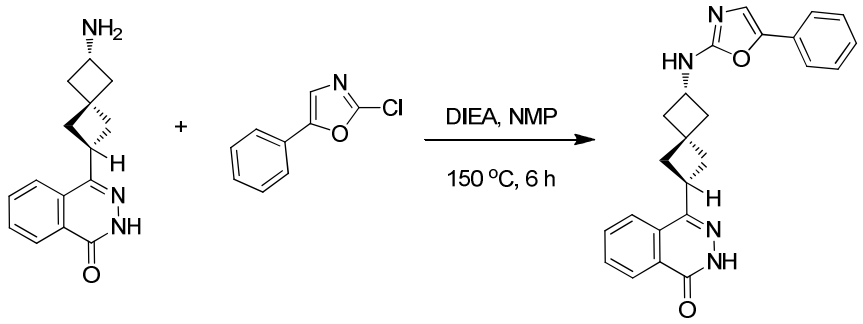
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
41		2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	486.2	E: 1.38 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.77 (m, 4H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)
42		2-(ciclopropilamino)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	436.2	E: 1.07 F: 1.30	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.35 (m, 6H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 0.72 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 0.52 (br. s., 2H)

Ejemplo 43: 4-((*aR*)-6-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



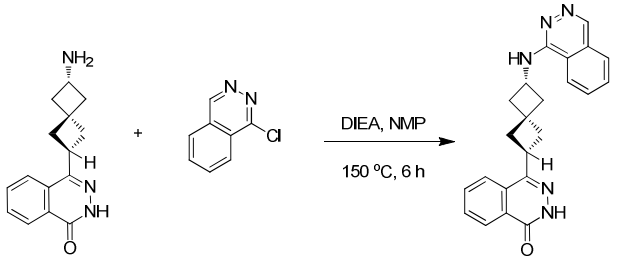
Se disolvieron el Intermediario 2, HCl (16 mg, 0.055 mmol) y DIEA (0.096 ml, 0.55 mmol) en NMP (1.5 ml), y se agregó 2-cloro-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (27.0 mg, 0.137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 43 (11.4 mg, 0.027 mmol, 50 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 416.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=12.8, 7.3 Hz, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.94 (dd, *J*=11.1, 8.4 Hz, 1H). HPLC RT = 1.51 min (Método E), 1.68 min (Método F).

Ejemplo 44: 4-((*aR*)-6-((5-feniloxazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



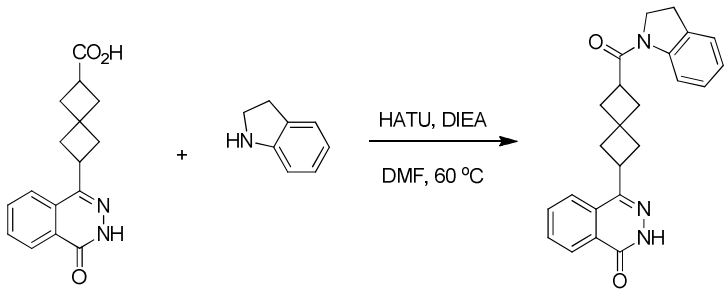
De acuerdo con el procedimiento durante la preparación del Ejemplo 43, el acoplamiento de Intermediario 2, HCl (16 mg, 0.055 mmol) y 2-cloro-5-feniloxazol (24.6 mg, 0.137 mmol) produjo el Ejemplo 44 (6.4 mg, 0.016 mmol, 29 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 399.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 10.15 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.41 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.24 (quin, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.84 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.99 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.84 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 2.45 (d, *J*=8.2 Hz, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1H). HPLC RT = 1.55 min (Método E), 1.54 min (Método F).

Ejemplo 45: 4-((*aR*)-6-(ftalazin-1-ilamino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



De acuerdo con el procedimiento durante la preparación del Ejemplo 43, el acoplamiento de Intermediario 2, HCl (16 mg, 0.055 mmol) y 1-cloroftalazina (22.56 mg, 0.137 mmol) produjo el Ejemplo 45 (2.4 mg, 11 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 384.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 3H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 1H). HPLC RT = 1.14 min (Método E), 1.40 min (Método F).

Ejemplo 46: 4-(6-(indolin-1-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



Se disolvió el Intermediario 4 (20 mg, 0.070

mmol) en DMF seco (1 ml), luego se agregaron indolina (0.014 ml, 0.13 mmol) y DIEA (0.067 ml, 0.38 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agregó HATU (24.3 mg, 0.064 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC para obtener el Ejemplo 46 (20.0 mg, 0.049 mmol, 77 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 386.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.11 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H). HPLC RT = 1.78 min (Método E), 1.78 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se obtuvieron usando el mismo procedimiento que se mostró en el Ejemplo 46. El Intermediario 4 se acopló con la amina adecuada. Se pueden usar varios reactivos de acoplamiento además del descrito en el Ejemplo 46, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

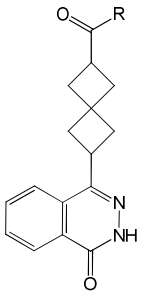
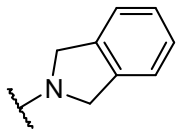
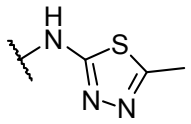
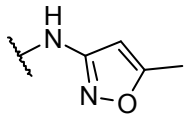


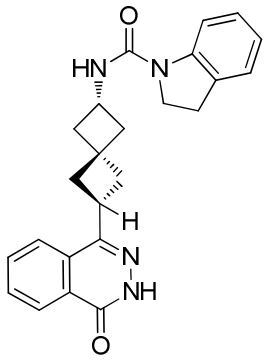
Tabla 4

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
47		4-[6-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona	386.2	E: 1.6 F: 1.64	RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 4.74 (br. s., 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.28 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H)

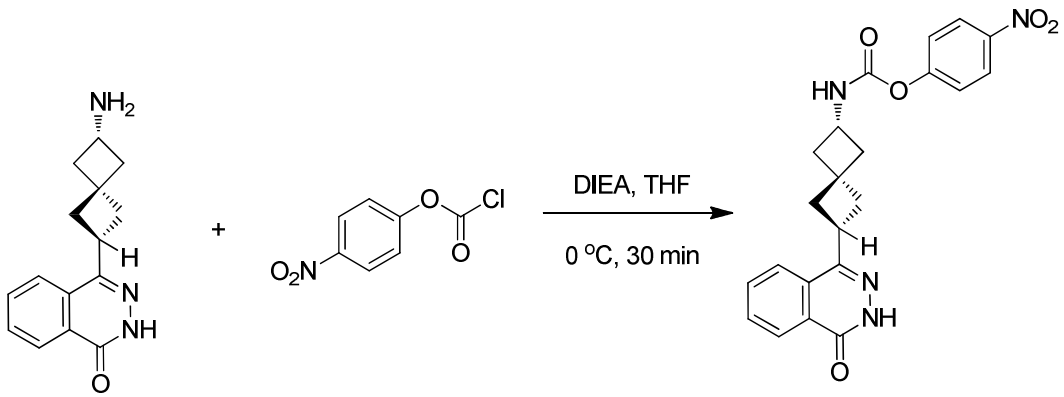
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
48		*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida	382.4	E: 1.31 F: 1.31	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 3.85 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.28 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
49		*N*-(5-metil-1.2-oxazol-3-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida	365.2	E: 1.38 F: 1.38	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.85 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.16 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 7H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)

Ejemplo 50: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida.

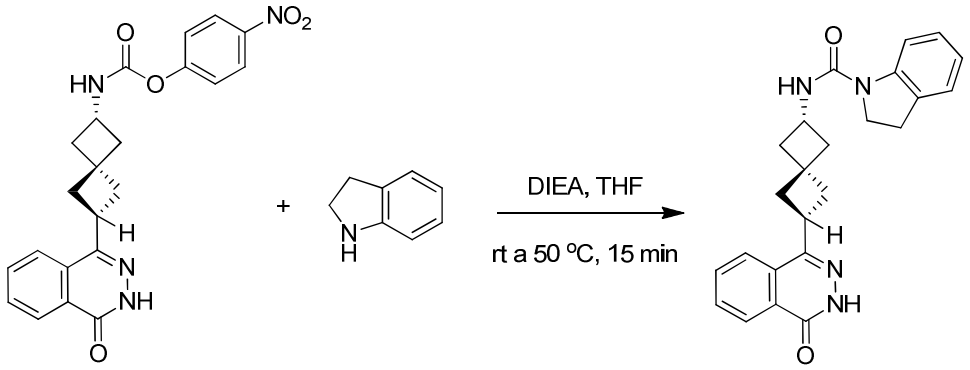


Ejemplo 50A: ((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo.



Se suspendieron el Intermediario 2 y HCl en THF anhidro (3 ml), y se agregó DIEA (0.049 ml, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (27.4 mg, 0.136 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el Ejemplo 50A se usó como en la etapa de formación de urea posterior. MS(ESI) *m/z*: 421.0 $(M+H)^+$.

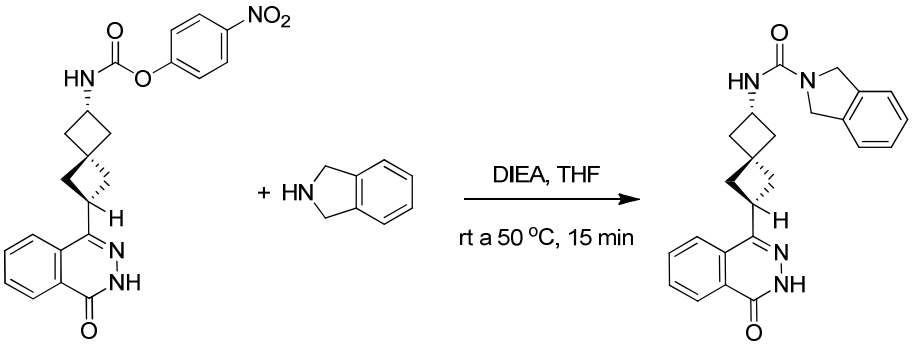
Ejemplo 50:



Se disolvieron indolina (0.016 ml, 0.14 mmol) y DIEA (0.029 ml, 0.17 mmol) en THF anhidro (0.5 ml), y se agregó el Ejemplo 50A (0.056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego a 50 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 50 (13.1 mg, 58 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.12 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.81 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.13 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.08 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.02 (t, *J*=10.1 Hz, 1H). HPLC RT = 1.64 min (Método E), 1.64 min (Método F).

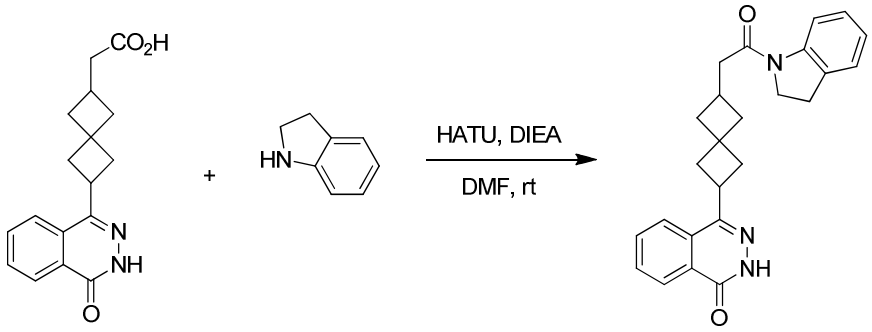
Ejemplo 51: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida.



De acuerdo con el procedimiento durante la preparación del Ejemplo 50, la reacción del Ejemplo 50A (0.056 mmol) e isoindolina (0.016 ml, 0.140 mmol) produjo el Ejemplo 51 (16.4 mg, 73 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 6.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.53 (br. s., 1H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (t, *J*=9.9 Hz, 1H). HPLC RT = 1.53 min (Método E), 1.53 min (Método F).

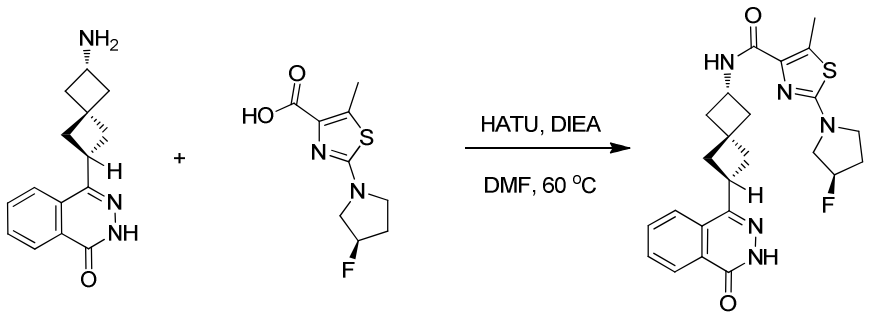
Ejemplo 52: 4-(6-(2-(indolin-1-il)-2-oxoetil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



Se disolvió el Intermediario 5 (5.1 mg, 0.017 mmol)

en DMF seco (1 ml), luego se agregaron indolina (3.5 µl, 0.031 mmol) y DIEA (0.016 ml, 0.093 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agregó HATU (5.9 mg, 0.016 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 52 (2.0 mg, 32 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 400.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.04 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.83 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 3.11 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.42 (br. s., 1H), 2.34 (d, *J*=9.2 Hz, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.87 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H). HPLC RT = 1.88 min (Método E), 1.88 min (Método F).

Ejemplo 53: 2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida



Se acoplaron el Intermediario 2, HCl e

Intermediario 23 de la manera descrita en Ejemplo 14 para obtener el Ejemplo 53 (36.8 mg, 86 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 468.2. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 5.38 (d, J=52.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.12 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H). HPLC RT = E: 1.56 F: 1.73.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon usando un procedimiento similar al que se mostró en el Ejemplo 33. El Intermediario 24 se acopló con la amina. Se pueden usar diversas bases además de la descrita en el Ejemplo 33, tales como TEA, DBU, DABCO. Se pueden usar diversos solventes además del descrito en el Ejemplo 33, tales como DMF, *n*-butanol, DMPU, THF.

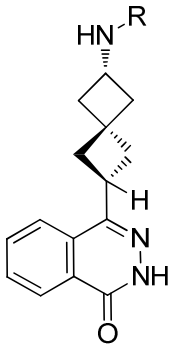
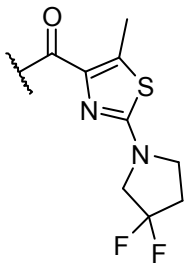
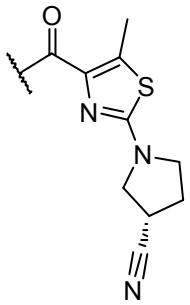
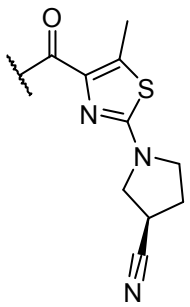
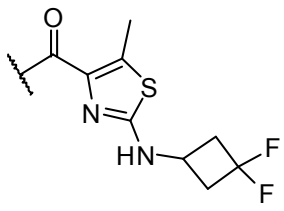


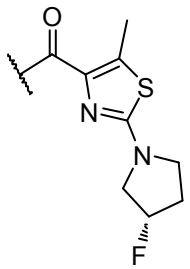
Tabla 5

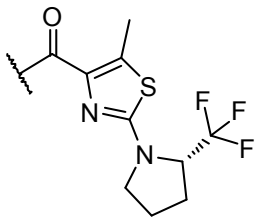
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
54		2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	486.2	E: 1.80 F: 1.84	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.87 (br t, *J*=12.6 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)

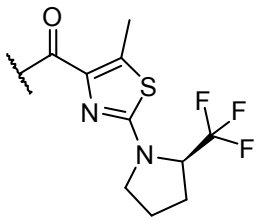
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
55		2-((*S*)-3-cianopirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	475.3	E: 1.52 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.56 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 2.31 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
56		2-((*R*)-3-cianopirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	475.2	E: 1.53 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 2.31 - 2.13 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
57		2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	486.3	E: 1.68 F: 1.72	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
58		2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	468.2	E: 1.55 F: 1.72	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
59		5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-((*S*)-2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il)tiazol-4-carboxamida	518.2	E: 2.01 F: 2.02	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 4.75 (br t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.88 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.19 (br d, *J*=8.4 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 4H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
60		5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-((*R*)-2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il)tiazol-4-carboxamida	518.2	E: 2.00 F: 2.02	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 4.77 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.19 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 4H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se obtuvieron usando el mismo procedimiento que se mostró en el Ejemplo 14. El Intermediario 2 se acopló con el ácido adecuado. Se pueden usar varios reactivos de acoplamiento además del descrito en el Ejemplo 14, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

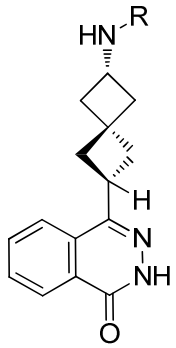
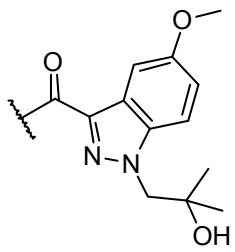
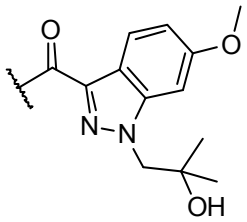
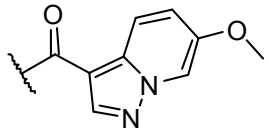
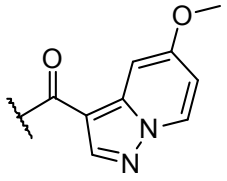


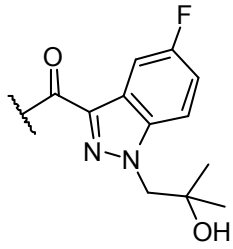
Tabla 6

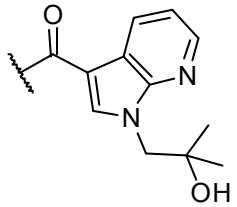
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
61		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	502.3	E: 1.60 F: 1.61	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)

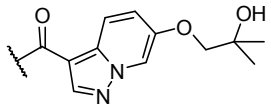
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
62		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	502.4	E: 1.62 F: 1.60	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)

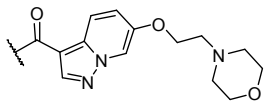
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
63		6-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	430.5	E: 1.44 F: 1.41	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 8.25 (br t, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

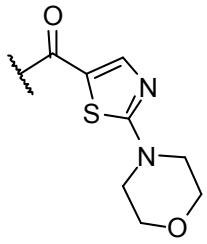
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
64		5-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	430.4	E: 1.40 F: 1.45	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.50 - 8.38 (m, 1H), 8.30 - 8.13 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 6.70 (dd, *J*=7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H)

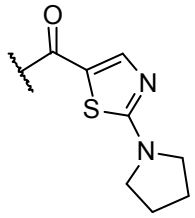
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
65		5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	490.4	E: 1.65 F: 1.64	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (td, *J*=9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)

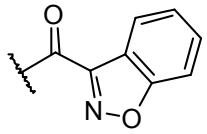
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
66		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida	472.4	E: 1.33 F: 1.40	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 4H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 6H)

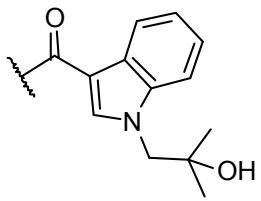
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
67		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	488.4	E: 1.41 F: 1.38	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.24 (dd, *J*=11.1, 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H)

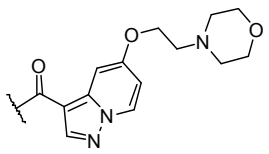
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
68		6-(2-morfolinoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	529.5	E: 1.16 F: 1.34	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.10 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.28 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

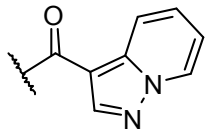
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
69		2-morfolino-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-5-carboxamida	452.4	E: 1.26 F:1.33	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 4.26 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.43 (t, *J*=4.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

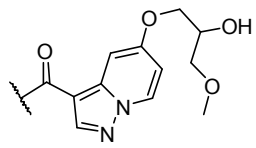
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
70		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida	436.4	E: 1.21 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.25 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 5H)

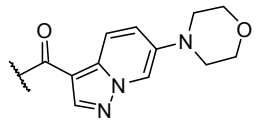
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
71		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	401.4	E: 1.73 F: 1.75	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 9.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.69 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H)

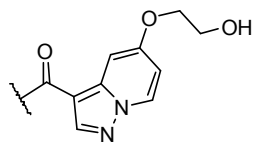
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
72		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxamida	471.3	E: 1.52 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 2.57 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.01 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 6H)

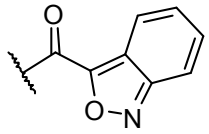
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
73		5-(2-morfolinoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	529.3	E: 1.12 F: 1.35	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 3H), 7.52 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J*=7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (br t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 4H), 2.74 (br t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

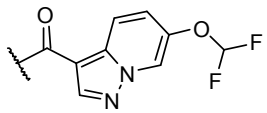
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
74		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	400.2	E: 1.33 F: 1.34	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.06 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 3.93 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

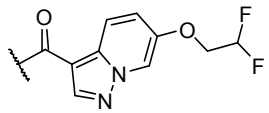
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
75		5-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	504.4	E: 1.28 F: 1.30	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J*=7.5, 2.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H)

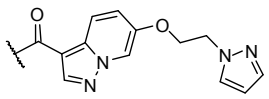
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
76		6-morfolino-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	485.2	E: 1.28 F: 1.28	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.47 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.09 (br s, 4H), 2.62 (br s, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

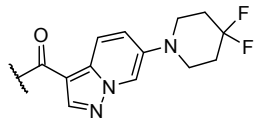
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
77		5-(2-hidroxietoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	460.1	E: 1.26 F: 1.24	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (br dd, *J*=11.3, 7.6 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (br t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.86 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.57 (br s, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H)

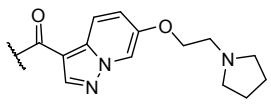
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
78		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida	401.2	E: 1.52 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.48 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J*=10.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.25 (br s, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H)

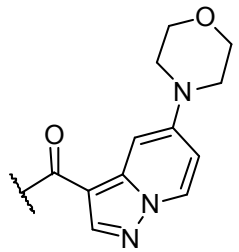
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
79		6-(difluorometoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	466.2	E: 1.44 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.45 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=73.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

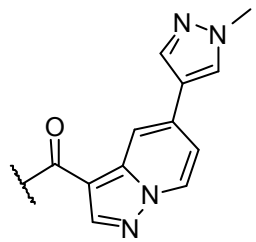
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
80		6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	480.1	E: 1.53 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.32 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.42 (br t, *J*=54.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.61 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H)

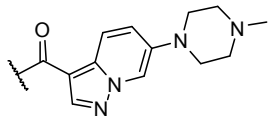
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
81		6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	510.3	E: 1.11 F: 1.39	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 8.26 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.05 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52 (br d, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.41 (br t, *J*=4.7 Hz, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

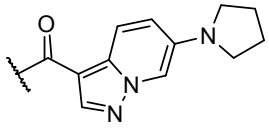
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
82		6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	519.1	E: 1.62 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 3H), 8.04 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.55 (br d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.11 (br t, *J*=13.6 Hz, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 1H)

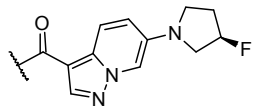
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
83		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	513.1	E: 1.01 F: 1.05	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.45 (br d, *J*=6.2 Hz, 2H), 8.26 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.25 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.12 (br t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.81 (br t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.61 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.53 (br s, 4H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.68 (br s, 4H)

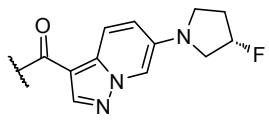
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
84		5-morfolino-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	485.2	E: 1.26 F: 1.29	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.08 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 2.02 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

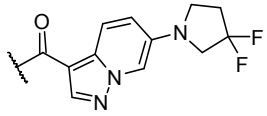
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
85		5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	480.1	E: 1.26 F: 1.27	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.27 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

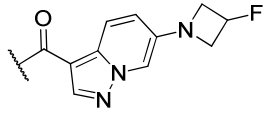
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
86		6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	498.3	E: 0.97 F: 1.08	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (br t, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.21 (br s, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.48 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (q, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.37 (br s, 8H), 3.26 (br s, 3H), 2.93 (br s, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

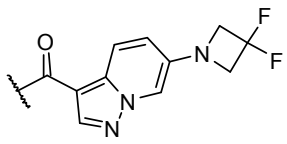
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
87		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	469.3	E: 1.52 F: 1.60	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.18 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.96 (br s, 4H)

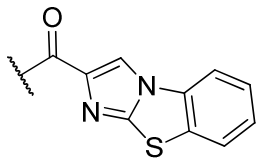
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
88		6-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	487	E: 1.43 F: 1.45	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.22 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.47 (br d, *J*=54.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.61 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

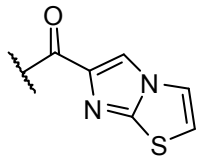
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
89		6-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	487.2	E: 1.43 F: 1.46	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.22 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.46 (br d, *J*=53.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.61 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

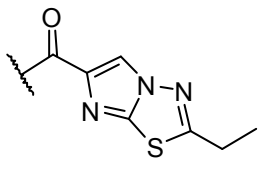
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
90		6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	505.3	E: 1.53 F: 1.56	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.25 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.73 (br t, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.51 (br t, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

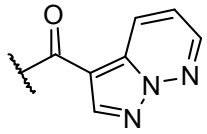
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
91		6-(3-fluoroazetidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	473.2	E: 1.36 F: 1.39	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.00 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 5.49 (br d, *J*=57.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.95 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.89 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.61 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

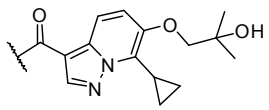
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
92		6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	491.3	E: 1.46 F: 1.49	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (br t, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.06 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.33 (br t, *J*=12.2 Hz, 4H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 2.61 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

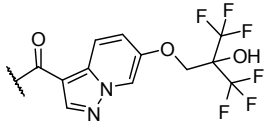
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
93		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]imidazo[2.1-b]tiazol-2-carboxamida	455.9	E: 1.73 F: 1.74	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.39 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.19 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H)

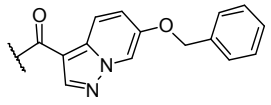
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
94		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]imidazo[2.1-b]tiazol-2-carboxamida	455.9	E: 1.73 F: 1.74	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.39 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.19 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H)

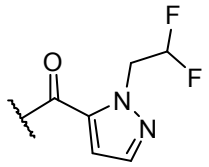
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
95		2-etil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[2.1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida	435	E: 1.57 F: 1.57	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.88 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.09 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 2.18 (br s, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.33 (br t, *J*=7.3 Hz, 3H)

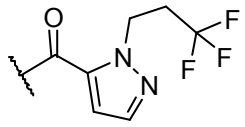
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
96		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida	401.1	E: 1.12 F: 1.12	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 2H), 8.58 (br s, 1H), 8.53 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H)

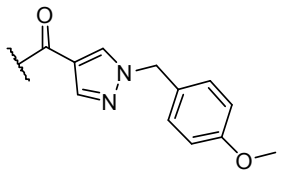
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
97		7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	528.3	E: 1.61 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.48 (br d, *J*=3.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.05 (br dd, *J*=8.6, 2.1 Hz, 2H)

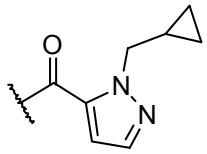
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
98		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi) pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	596.3	E: 1.78 F: 1.82	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (br t, *J*=9.2 Hz, 2H), 8.12 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

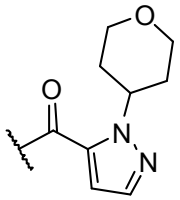
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
99		6-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	506.1	E: 1.79 F: 1.79	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.41 (br t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.32 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

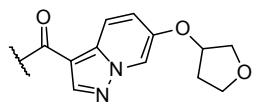
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
100		1-(2,2-difluoroetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	414.2	E: 1.42 F: 1.42	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.73 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.86 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.31 (br t, *J*=55.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.22 (br t, *J*=9.4 Hz, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

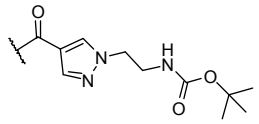
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
101		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	446.2	E: 1.60 F: 1.60	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.66 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.73 (br t, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.21 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

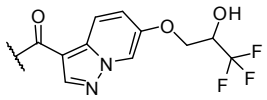
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
102		1-(4-metoxibencil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	470.1	E: 1.49 F: 1.49	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.19 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.22 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.91 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.59 (br s, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.96 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

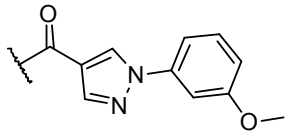
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
103		1-(ciclopropilmetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	404.3	E: 1.51 F: 1.51	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.61 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (br d, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 3H), 2.21 (br t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.21 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 0.40 (br d, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.30 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H)

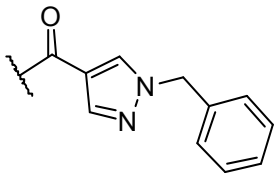
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
104		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	434.3	E: 1.36 F: 1.36	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.62 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.29 (br t, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.94 (br d, *J*=10.9 Hz, 2H), 3.89 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.40 (br t, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 3H), 2.21 (br t, *J*=9.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.79 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H)

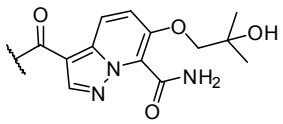
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
105		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	486.2	E: 1.41 F: 1.41	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.45 (br s, 2H), 8.28 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 2H)

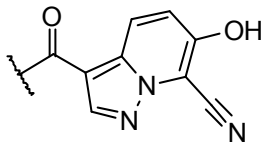
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
106		(2-(4-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-*butilo*	493	E: 1.34 F: 1.33	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 6.92 (br s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (br t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.28 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)

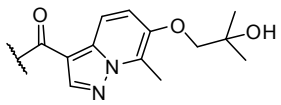
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
107		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	528.1	E: 1.44 F: 1.39	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.23 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 4.40 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.22 (br dd, *J*=10.5, 3.2 Hz, 1H), 4.11 (br dd, *J*=10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.84 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.49 (br s, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.99 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

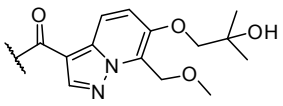
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
108		1-(3-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	456.3	E: 1.62 F: 1.61	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.89 (br t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (br s, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.01 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H)

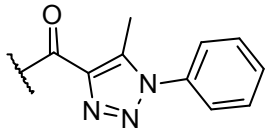
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
109		1-bencil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	440.1	E: 1.54 F: 1.58	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.35 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.31 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.88 (br t, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.97 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

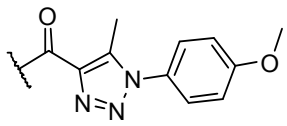
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
110		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N_3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3.7-dicarboxamida	531.3	E: 1.16 F: 1.15	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.58 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H)

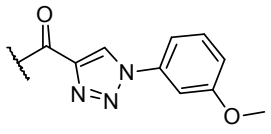
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
111		7-ciano-6-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	441	E: 1.31 F: 0.97	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (br s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.97 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.34 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.21 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.03 (br t, *J*=9.7 Hz, 1H)

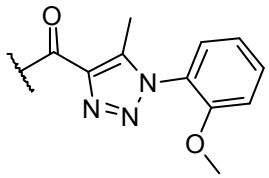
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
112		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	501.9	E: 1.52 F: 1.57	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.24 (s, 6H)

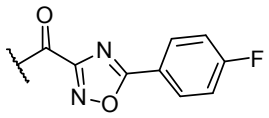
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
113		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	532.1	E: 1.47 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.63 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H)

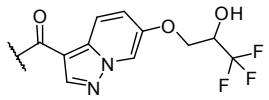
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
114		5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-fenil-1*H*-1.2,3-triazol-4-carboxamida	404.9	E: 1.70 F: 1.70	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 5H), 4.37 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.49 (br s, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
115		1-(4-metoxifenil)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-1.2,3-triazol-4-carboxamida	471	E: 1.73 F: 1.72	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.70 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.15 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 5H), 2.25 - 2.10 (m, 2H)

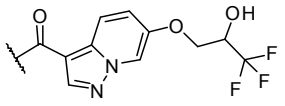
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
116		1-(3-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-1.2,3-triazol-4-carboxamida	456.9	E: 1.71 F: 1.70	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 3H), 7.08 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H)

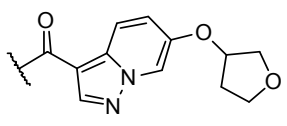
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
117		1-(2-metoxifenil)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-1.2,3-triazol-4-carboxamida	471	E: 1.71 F: 1.71	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.70 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.63 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
118		5-(4-fluorofenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1.2,4-oxadiazol-3-carboxamida	445.9	E: 1.74 F: 1.74	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 3H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.52 (br t, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H)

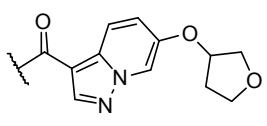
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
119[1]		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	528.1	E: 1.54 F: 1.60	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.10 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.28 (dd, *J*=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=10.7, 6.4 Hz, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H)

[1] El Ejemplo 119 (pico 1; RT 19.06 min) y el Ejemplo 120 (pico 2; RT 26.17 min) se obtuvieron mediante separación quiral del Ejemplo 107 en las siguientes condiciones: columna: Chiralpak ID, 21 x 250 mm, 5 µ; fase móvil: 45 % de MeOH / 55 % de CO_2; condiciones de flujo: 45 ml/min, 100 bar, 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de inyección: 0.5 ml de inyecciones.

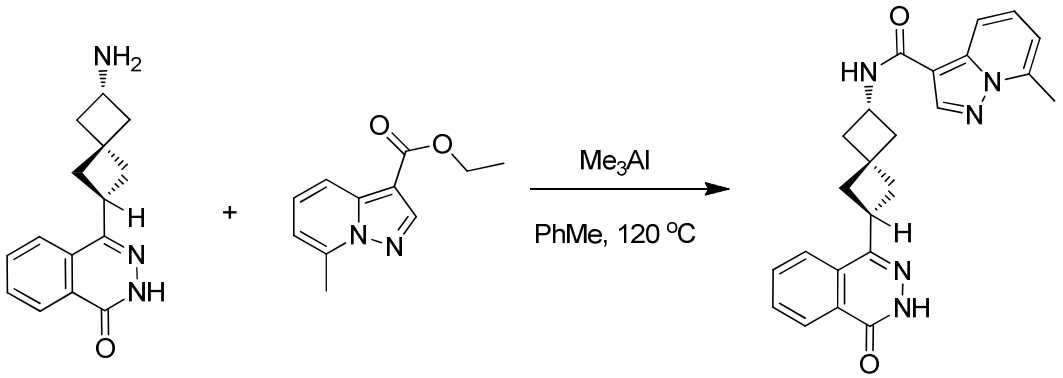
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
120[1]		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	528.1	E: 1.56 F: 1.60	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.10 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.28 (dd, *J*=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=10.7, 6.4 Hz, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
121[2]		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	486.1	E: 1.48 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.08 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.30 - 2.16 (m, 4H)

[2] El Ejemplo 121 (pico 1; RT 27.80 min) y el Ejemplo 122 (pico 2; RT 32.73 min) se obtuvieron mediante separación quiral del Ejemplo 105 en las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 21 x 250 mm, 5 µ; fase móvil: 50 % de MeOH / 50 % de CO_2; condiciones de flujo: 55 ml/min, 150 bar, 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de inyección: 0.5 ml de inyecciones.

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
122[2]		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	486.1	E: 1.48 F: 1.54	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 8.27 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 8.10 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.75 (m, 3H), 7.26 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.38 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.78 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 2H)

Ejemplo 123: 7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Se suspendieron el Intermediario 2 y HCl (10 mg, 0.034 mmol) en PhMe anhidro (1 ml), luego se agregó por goteo trimetilaluminio (2 M en PhMe) (0.051 ml, 0.103 mmol) (PRECAUCIÓN: se produce desprendimiento de gas de metano). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente (se obtuvo una solución transparente), se agregó 7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (9.10 mg, 0.045 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivó cuidadosamente con TFA (PRECAUCIÓN: adición por goteo). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, luego el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC

preparativa para obtener el Ejemplo 123 (6.8 mg, 48 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 414.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.96 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H). HPLC RT = E: 1.39 F: 1.31.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 7 se prepararon usando un procedimiento similar al que se muestra en el Ejemplo 123 haciendo reaccionar el Intermediario 2 con los ésteres adecuados.

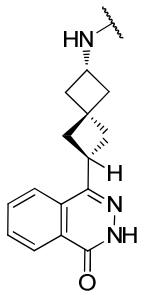
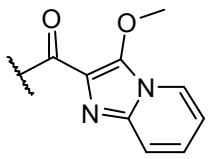
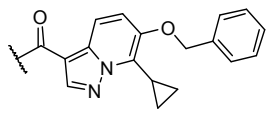
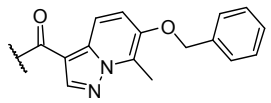
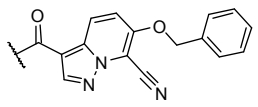


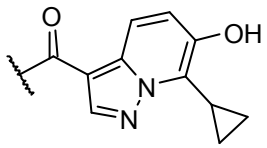
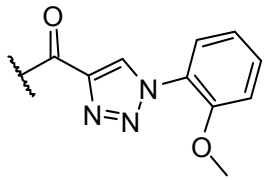
Tabla 7

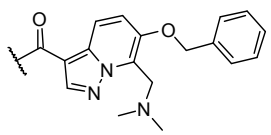
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
124		3-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	430.2	E: 1.01 F: 1.38	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (dt, *J*=36.0, 10.1 Hz, 4H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H)

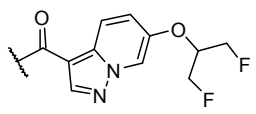
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
125		6-(benciloxi)-7-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	546.4	E: 2.01 F: 2.07	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.61 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.37 (br d, *J*=3.6 Hz, 2H), 1.02 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H)

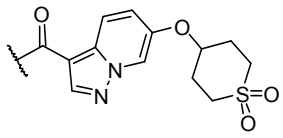
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
126		6-(benciloxi)-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	520.2	E: 1.87 F: 1.90	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.07 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

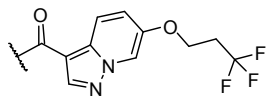
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
127		6-(benciloxi)-7-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	531.1	E: 1.90 F: 1.95	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.44 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.43 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.38 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H)

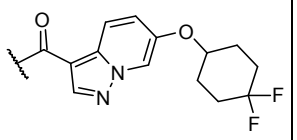
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
128		7-ciclopropil-6-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	456.3	E: 1.40 F: 1.36	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.61 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 2H)
129		1-(2-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-1.2,3-triazol-4-carboxamida	457.3	E: 1.62 F: 1.64	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.87 - 8.77 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.89 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H)

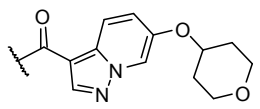
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
130		6-(benciloxi)-7-((dimetilamino)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	563.1	E: 1.38 F: 1.48	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.81 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

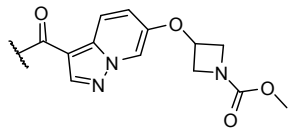
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
131		6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	494	E: 1.64 F: 1.65	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (br t, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.34 (dd, *J*=9.8, 1.5 Hz, 1H), 4.98 (br t, *J*=20.9 Hz, 1H), 4.85 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.65 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

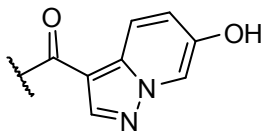
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
132		6-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	548.3	E: 1.47 F: 1.48	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.72 (br t, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 6H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

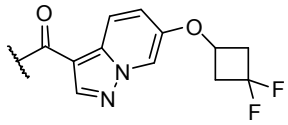
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
133		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	512.3	E: 1.81 F: 1.81	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.28 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.62 (br t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)

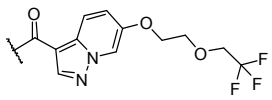
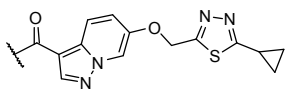
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
134		6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	534.1	E: 1.88 F: 1.92	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 8.09 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.31 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.85 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H)

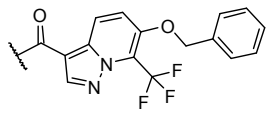
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
135		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	500.1	E: 1.56 F: 1.62	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.28 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
136		3-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de metilo	529.1	E: 1.54 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.40 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

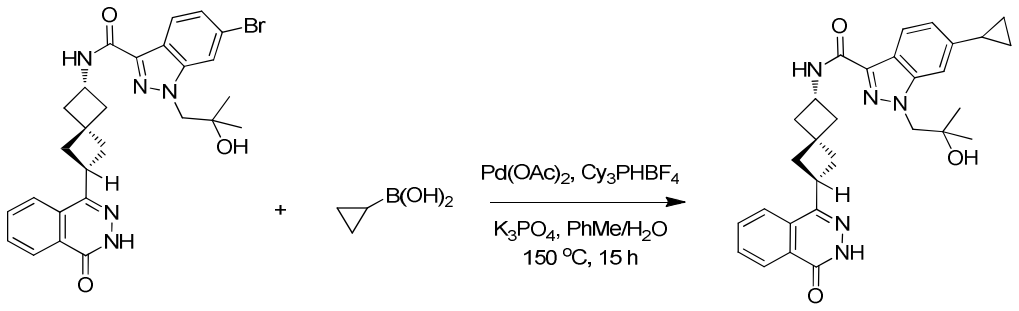
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
137		6-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	416.2	E: 1.22 F: 1.24	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*=9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
138		6-(3,3-difluorociclobutoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	506	E: 1.66 F: 1.69	RMN-^{1}H: (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
139		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	542.1	E: 1.76 F: 1.75	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=9.8 Hz, 2H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.08 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.16 (q, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.90 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)
140		6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	554.1	E: 1.72 F: 1.76	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.32 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.03 (br s, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
141		6-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	574.3	E: 2.07 F: 2.04	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.41 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.86 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 4H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

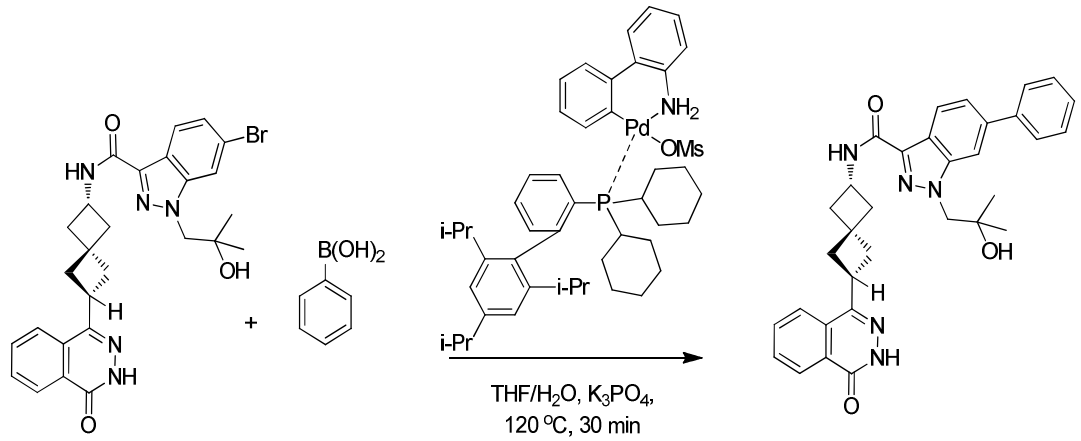
Ejemplo 142: 6-ciclopropil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



Se colocaron el Intermediario 68 (15 mg, 0.027 mmol), ácido ciclopropilborónico (9.36 mg, 0.109 mmol), acetato de paladio(II) (0.6 mg, 3 µmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2.0 mg, 5.5 µmol) y ácido fosfórico, sal de potasio (17 mg, 0.082 mmol) en un vial de presión, y la mezcla se desgasificó (3x Ar/vacío). Luego se agregaron PhMe (2.0 ml) y agua (0.2 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. Luego, el vial se tapó, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 15 min. Se eliminó el solvente a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 142 (3.1 mg, 22 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 512.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.38 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.99 - 7.78

(m, 5H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.12 (s, 6H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.75 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H). HPLC RT = E: 1.84 F: 1.72.

Ejemplo 143: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-fenil-1*H*-indazol-3-carboxamida



Se colocaron el Intermediario 68 (15 mg, 0.027 mmol), ácido fenilborónico (10 mg, 0.082 mmol) y Pd-XPhos G3 (1.7 mg, 2.0 µmol) en un vial de presión. Luego se agregaron THF (1.25 ml) y ácido fosfórico, sal de potasio (acuoso 0.5 M) (0.109 ml, 0.055 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayor parte del solvente se eliminó a presión

reducida. La mayor parte del solvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con DMF (2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 143 (6.0 mg, 39 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 548.40 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 4H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). HPLC RT = E: 1.98 F: 1.97.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 8 se prepararon usando un procedimiento similar al que se muestra en el Ejemplo 143 haciendo reaccionar el Intermediario 68 con los ácidos borónicos / ésteres de boronato / trifluoroboratos de potasio adecuados.

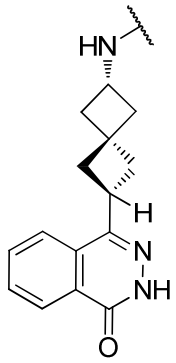
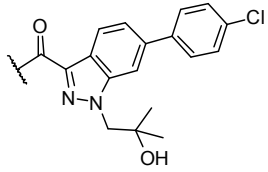
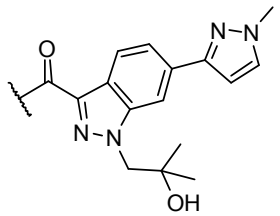
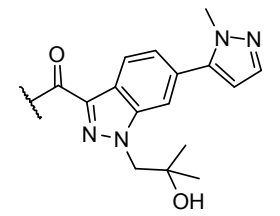
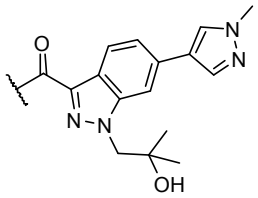
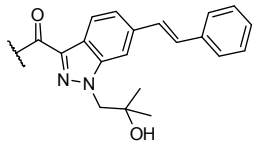
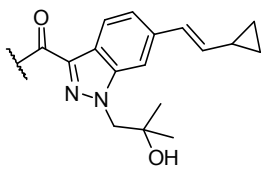


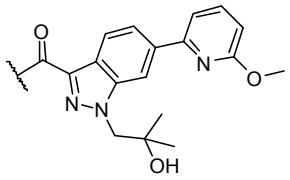
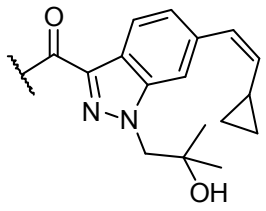
Tabla 8

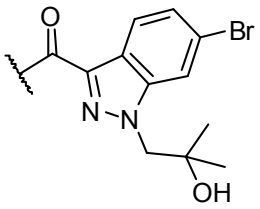
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
144		6-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	582.4	E: 2.13 F: 2.12	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 3H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)

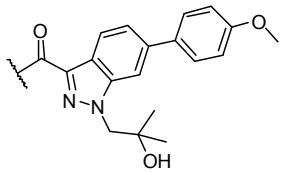
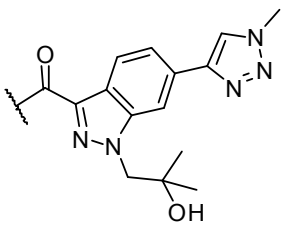
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
145		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	552.5	E: 1.55 F: 1.58	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 3H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)
146		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	552.4	E: 1.56 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 3H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 3H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

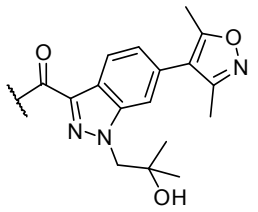
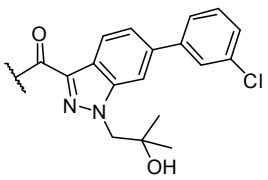
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
147		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	552.5	E: 1.53 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)
148		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((*E*)-stiril)-1*H*-indazol-3-carboxamida	574.3	E: 2.09 F: 2.10	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)

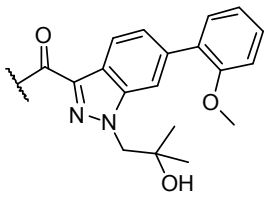
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
149		6-((*E*)-2-ciclopropilvinil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	538.3	E: 1.98 F: 1.99	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.98 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.29 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.57 (br d, *J*=15.3 Hz, 1H), 6.02 - 5.91 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.88 (br s, 1H), 2.58 (br d, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.13 (br s, 6H), 0.82 (br s, 2H), 0.53 (br s, 2H)

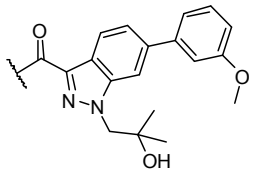
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
150		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	579.3	E: 1.89 F: 1.94	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.47 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (t, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 4H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)
151		6-((*Z*)-2-ciclopropilvinil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	538.3	E: 2.04 F: 2.05	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.38 (br d, *J*=15.9 Hz, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.76 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.13 (s, 8H)

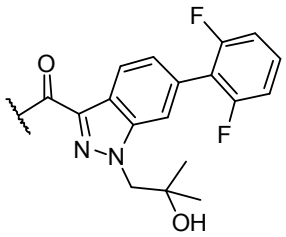
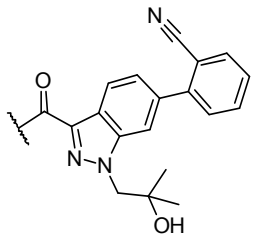
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
152		6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	550.3	E: 1.83 F: 1.80	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)

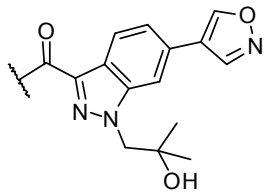
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
153		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	578.4	E: 1.95 F: 1.96	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.70 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (br d, *J*=10.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 5H), 2.23 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)
154		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-1.2,3-triazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	553.3	E: 1.43 F: 1.43	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
155		6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	567.3	E: 1.72 F: 1.77	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.86 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 2.21 (s, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.10 (s, 6H)
156		6-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	582.3	E: 2.10 F: 2.09	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.74 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
157		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	578.3	E: 1.92 F: 1.92	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.10 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
158		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	578.3	E: 1.93 F: 1.93	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
159		6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	584.2	E: 1.96 F: 2.06	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.19 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.09 (s, 6H)
160		6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	573.3	E: 1.78 F: 1.78	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 3H), 3.91 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.38 (td, *J*=20.1, 9.9 Hz, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
161		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(isoxazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida	539.4	E: 1.48 F: 1.25	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.40 (br dd, *J*=28.5, 8.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 2H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.55 - 7.25 (m, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 3H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 5H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.13 (br s, 6H)

Los siguientes ejemplos en la Tabla 9 se prepararon con el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 1. El Intermediario 69 se acopló con el ácido adecuado. Se pudieron usar diversos reactivos de acoplamiento además de ona, que se describe en el Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

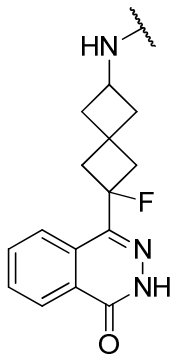
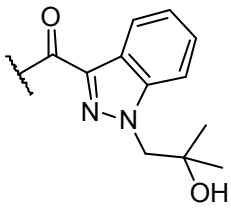
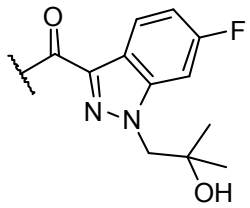
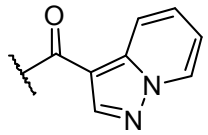
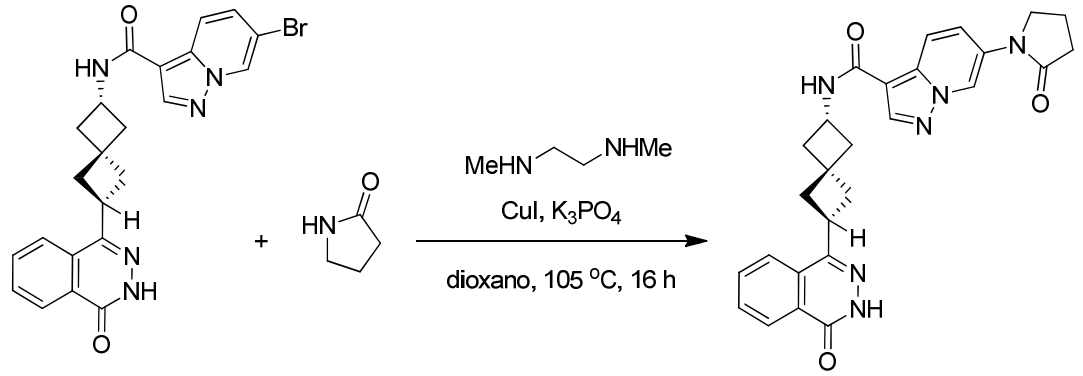


Tabla 9

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
162		*N*-(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida	490.1	E: 1.55 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (br s, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.31 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.11 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 7.76 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.22 (br t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.11 (br t, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
163		6-fluoro-*N*-(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida	508.1	E: 1.62 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.31 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.10 (br dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.61 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.11 (br t, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.10 (br t, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.95 (br t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.81 (br dd, *J*=21.7, 12.6 Hz, 1H), 2.69 (br d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)
164		*N*-(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	418.1	E: 1.32 F: 1.31	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.74 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 2H), 8.16 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.43 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.04 (br t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.97 (br t, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ejemplo 165: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Se colocaron pirrolidin-2-ona (0.012 ml, 0.16 mmol), yoduro de cobre(I) (3.0 mg, 0.016 mmol) y N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (1.7 µl, 0.016 mmol) en un vial de presión, y se agregó dioxano (0.75 ml), seguido de Intermediario 70 (15 mg, 0.031 mmol) y ácido fosfórico, sal de potasio (17 mg, 0.078 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar), el vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 h. La mayor parte del solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF (2 ml), se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 165 (1.3 mg, 9 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 483.35 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32

(br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 2.63 (br s, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 3H). HPLC RT = E: 1.31 F: 1.32.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 10 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 142, Ejemplo 143, Intermediario 54A y Ejemplo 165 haciendo reaccionar el Intermediario 70 con los ácidos borónicos / ésteres de boronato / trifluoroboratos de potasio, cianuros inorgánicos, amidas, alcoholes y heterociclos adecuados.

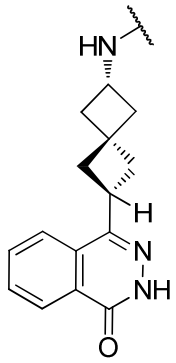
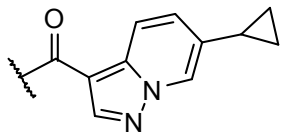
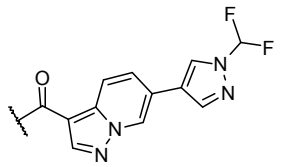
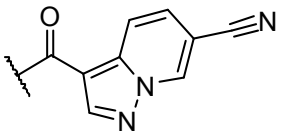
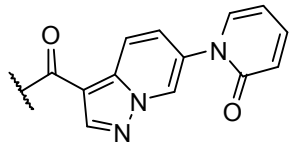
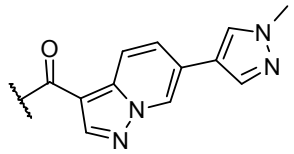
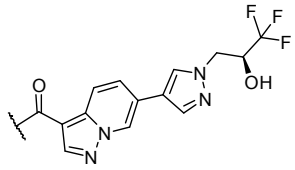


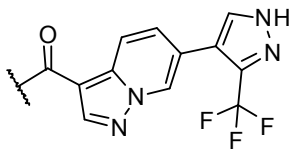
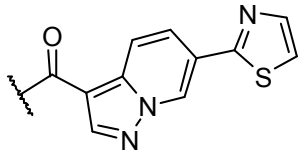
Tabla 10

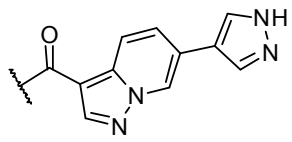
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
166		6-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	440.2	E: 1.52 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (br dd, *J*=13.0, 7.8 Hz, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.17 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 0.95 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.76 (br d, *J*=4.1 Hz, 2H)

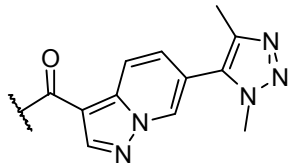
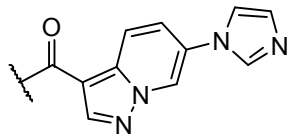
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
167		6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	516.1	E: 1.45 F: 1.46	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.76 (m, 5H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.57 (br t, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)
168		6-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	426.2	E: 1.39 F: 1.40	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

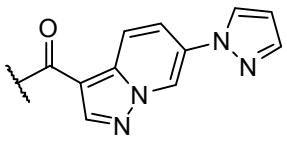
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
169		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	493.4	E: 1.25 F: 1.26	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.24 (br t, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.56 (br t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.51 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.53 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.37 (br t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)

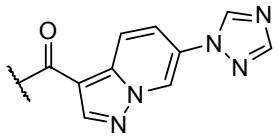
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
170		6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	480.2	E: 1.27 F: 1.27	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.70 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)
171		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	578.2	E: 1.40 F: 1.41	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 2H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

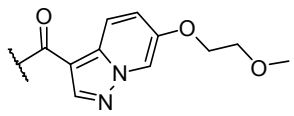
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
172		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	534.2	E: 1.44 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)
173		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	483.1	E: 1.44 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (br dd, *J*=11.9, 8.9 Hz, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

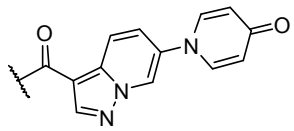
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
174		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	466.2	E: 1.16 F: 1.17	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
175		6-(1,4-dimetil-1*H*-1.2,3-triazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	495.2	E: 1.21 F: 1.22	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.30 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.27 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.86 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.41 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 (br d, *J*=18.9 Hz, 1H), 2.41 (br dd, *J*=13.9, 9.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 5H), 2.11 - 2.03 (m, 1H)
176		6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	466.1	E: 1.09 F: 1.26	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.94 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 (br s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

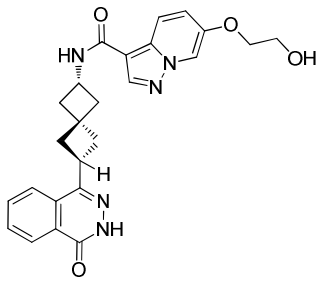
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
177		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	466.1	E: 1.39 F: 1.31	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.61 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 8.40 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.29 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 4H), 6.61 (br s, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
178		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-1.2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	467.1	E: 1.20 F: 1.12	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.97 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
179		6-(2-metoxietoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	474.1	E: 1.29 F: 1.26	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.45 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 8.26 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 3H), 7.26 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.15 (br d, *J*=4.1 Hz, 2H), 3.90 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.68 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

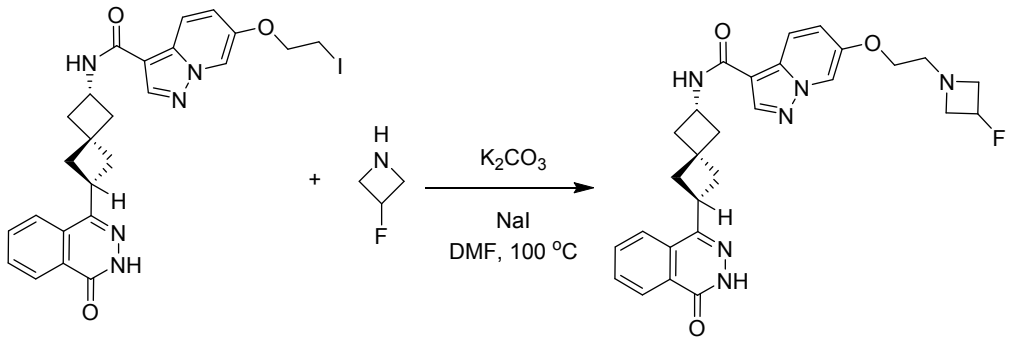
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
180		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(4-oxopiridin-1(4H)-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	493.2	E: 1.14 F: 1.20	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.09 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.93 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.73 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.33 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.59 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

Ejemplo 181: ácido 6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 71 se purificó mediante HPLC preparativa para producir Ejemplo 181. MS(ESI) *m/z*: 460.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 8.33 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.90 (br dd, *J*=16.8, 8.2 Hz, 1H), 2.62 (br d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H). HPLC RT = E: 1.23 F: 1.28.

Ejemplo 182: 6-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



A una solución de Intermediario 72 (10 mg,

0.018 mmol) en DMF (1 ml), se agregó secuencialmente 3-fluoroazetidina, HCl (9.8 mg, 0.088 mmol), yoduro de sodio (13.2 mg, 0.088 mmol) y K_2CO_3 (18.2 mg, 0.132 mmol). El vial de reacción se tapó y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 182 (0.8 mg, 6 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 517.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.29 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.07 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.15 (br d, *J*=58.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 4.02 (br t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.61 (br d, *J*=18.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H). HPLC RT = E: 1.02 F: 1.33.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 11 se prepararon usando un procedimiento similar al que se muestra en el Ejemplo 182 haciendo reaccionar el Intermediario 72 con la amina o el alcohol adecuados.

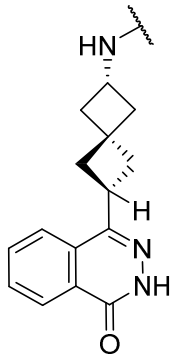
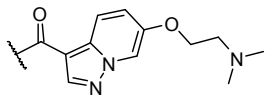
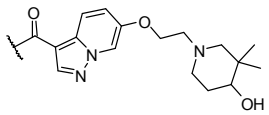
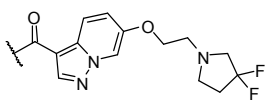
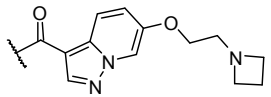


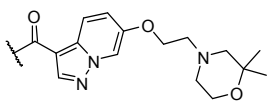
Tabla 11

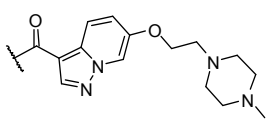
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
183		6-(2-(dimetilamino)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	487.4	E: 0.99 F: 1.06	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.46 (br d, *J*=10.5 Hz, 2H), 8.28 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.11 (br t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 (br t, *J*=5.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 7H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

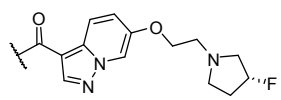
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
184		6-(2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	571.1	E: 1.07 F: 1.30	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.24 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.63 (br s, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.81 (br d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.54 (br s, 1H), 1.47 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 0.84 (br d, *J*=3.8 Hz, 6H)

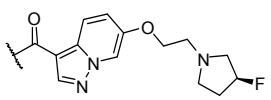
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
185		6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	547.2	E: 1.28 F: 1.70	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.10 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.87 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.31 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.46 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
186		6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	499.2	E: 1.02 F: 1.04	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.12 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.28 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 4.15 (br d, *J*=6.5 Hz, 4H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.62 (br s, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)

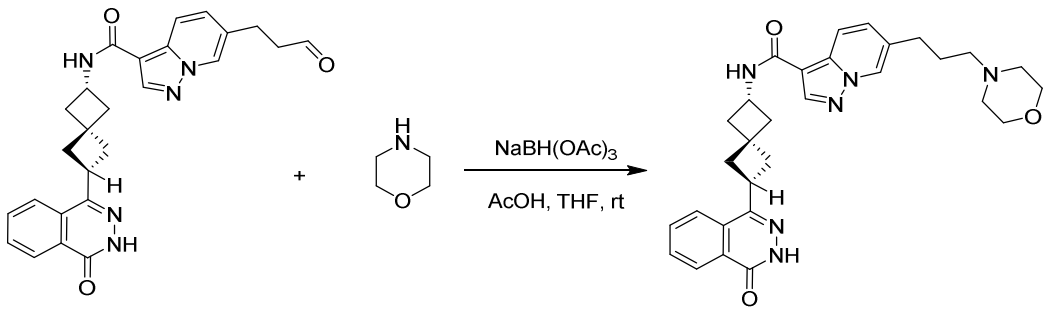
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
187		6-(2-(2,2-dimetilmorfolino)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	557.2	E: 1.10 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.02 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.21 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.62 (br t, *J*=5.3 Hz, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 5H), 2.24 - 2.10 (m, 4H), 1.99 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.09 (s, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
188		6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	542.2	E: 0.94 F: 0.95	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.51 (s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 8.32 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.25 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 6H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
189		6-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	531.2	E: 1.24 F: 1.24	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 8.30 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.26 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.19 (br d, *J*=55.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 2.87 (br d, *J*=15.0 Hz, 3H), 2.72 (br s, 1H), 2.59 (br d, *J*=27.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.84 (br s, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
190		6-(2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	531.2	E: 1.36 F: 1.36	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.45 (br d, *J*=9.3 Hz, 2H), 8.31 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.07 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.26 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.21 (br d, *J*=56.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.14 (br s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.91 (br s, 2H), 2.59 (br d, *J*=27.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (br s, 1H), 2.03 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H

Ejemplo 191: 6-(3-morfolinopropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



A una solución de Intermediario 73 (10 mg, 0.022 mmol), morfolina (3.8 µl, 0.044 mmol) y ácido acético (1.3 µl, 0.022 mmol) en THF anhidro (1 ml), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (14 mg, 0.066 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (PRECAUCIÓN), el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se suspendió en DMF (2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 191 (9.3 mg, 80 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 527.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.34 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H),

3.63 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.66 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 3H). HPLC RT = E: 1.21 F: 1.42.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 12 se prepararon usando un procedimiento similar al que se muestra en el Ejemplo 191 haciendo reaccionar el Intermediario 73 con la amina adecuada.

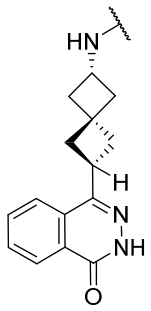
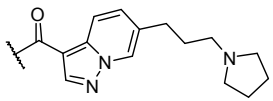
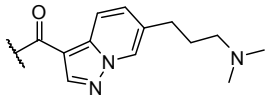
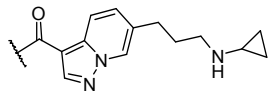
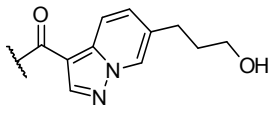


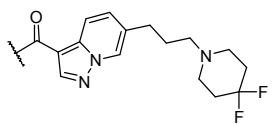
Tabla 12

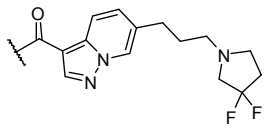
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
192		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3-(pirrolidin-1-il)propil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	511	E: 1.24 F: 1.25	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.37 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 2.43 (br d, *J*=7.3 Hz, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 (br dd, *J*=14.5, 7.5 Hz, 2H), 1.68 (br s, 4H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
193		6-(3-(dimetilamino)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	485.3	E: 1.09 F: 1.01	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.38 (br s, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 8H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H)

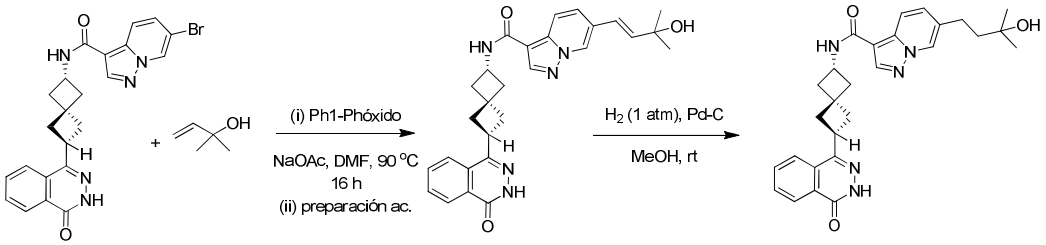
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
194		6-(3-(ciclopropilamino)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	497	E: 1.08 F: 1.09	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 2.82 (br t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.69 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.40 (br dd, *J*=22.0, 9.3 Hz, 4H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 0.57 (br d, *J*=5.9 Hz, 2H), 0.53 (br s, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
195		6-(3-hidroxipropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	458.2	E: 1.19 F: 1.19	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (br dd, *J*=13.0, 7.4 Hz, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.37 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
196		6-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	561.4	E: 1.12 F: 1.58	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 5H), 1.81 (br s, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
197		6-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	547.2	E: 1.61 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.62 (br d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.95 (br s, 2H)

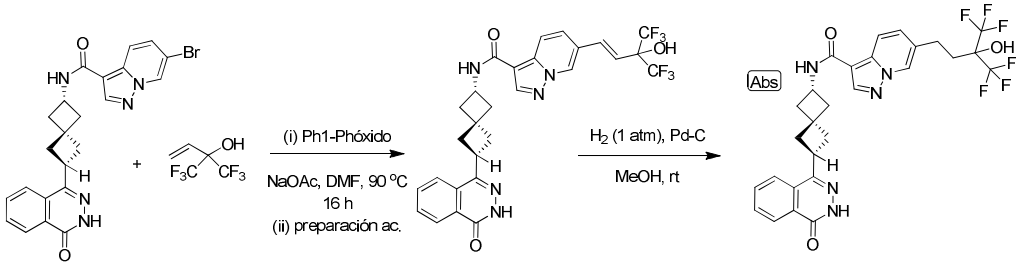
Ejemplo 198: 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Una solución de Intermediario 70 (20 mg, 0.042 mmol), 2-metilbut-3-en-2-ol (10.49 µl, 0.100 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetrakis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (2.3 mg, 2.091 µmol) y acetato de sodio (8.9 mg, 0.109 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a temperatura ambiente y luego se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml), salmuera (1x20 ml) y se secó (Na_2SO_4). EtOAc se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se agregó Pd-C (5 % en peso) (4.5 mg, 4.2 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente, y se agitó en gas de dihidrógeno (1 atm.) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó, se agregó una cantidad adicional de Pd-C (5 % en peso) (4.5 mg, 4.2 µmol), la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en gas de dihidrógeno (1

atm.) durante 14 h a temperatura ambiente. Pd-C se filtró, y MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 198 (7.1 mg, 35 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 486.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.10 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.35 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). HPLC RT = E: 1.35 F: 1.35.

Ejemplo 199: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

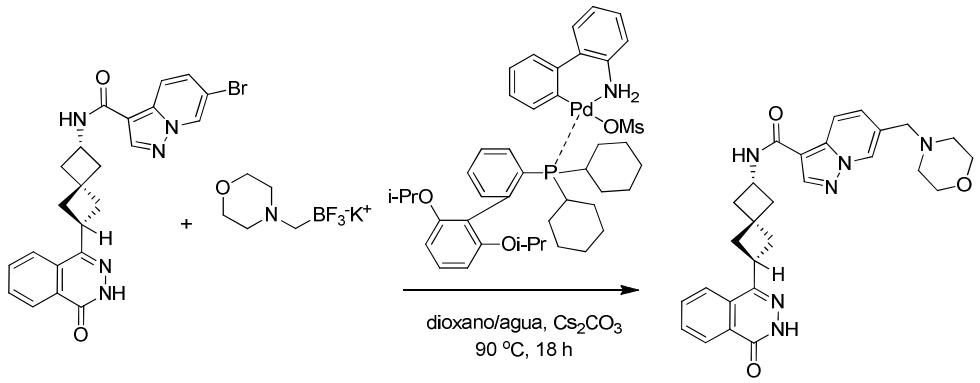


Una solución de Intermediario 70 (20 mg, 0.042 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)but-3-en-2-ol (0.014 ml, 0.10 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetrakis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (2.3 mg, 2.1 µmol) y acetato de sodio (8.9 mg, 0.11 mmol)

en DMF anhidro (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a temperatura ambiente y luego se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml), salmuera (1x20 ml) y se secó (Na_2SO_4). EtOAc se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se agregó Pd-C (5 % en peso) (4.5 mg, 4.2 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en gas de dihidrógeno (1 atm.) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó, se agregó una cantidad adicional de Pd-C (5 % en peso) (4.5 mg, 4.2 µmol), la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en gas de dihidrógeno (1 atm.) durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, se desgasificó, se agregó Pd-C (5 % en peso) (4.5 mg, 4.2 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agitó en gas de dihidrógeno (1 atm.) durante 20 h a temperatura ambiente. Pd-C se filtró, y MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 199 (0.9 mg, 4 % de rendimiento). MS(ESI)

m/z: 594.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.43 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.37 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.22 (br d, *J*=9.0 Hz, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 1H). HPLC RT = E: 1.72 F: 1.72.

Ejemplo 200: 6-(morfolinometil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Se cargó un vial de presión con Intermediario 70, (morfolinometil)trifluoroborato de potasio (13 mg, 0.063 mmol), RuPhos-Pd G3 (2.6 mg, 3.1 µmol) y carbonato de cesio (30.7 mg, 0.094 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Luego se agregaron dioxano (1 ml) y agua (0.100 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. El vial de

presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se suspendió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 200 (8.1 mg, 52 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 498.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.21 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 3H), 3.87 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.46 (br s, 6H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H). HPLC RT = E: 1.14 F: 1.44.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 13 se prepararon usando un procedimiento similar al que se muestra en el Ejemplo 200 mediante la reacción del Intermediario 70 con los trifluoroboratos de potasio/ácidos borónicos/ésteres de boronato adecuados.

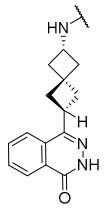
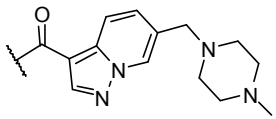
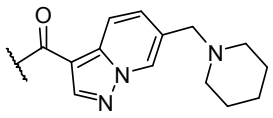
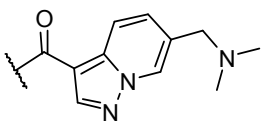
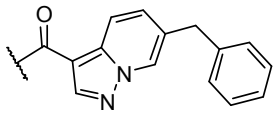


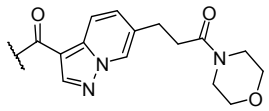
Tabla 13

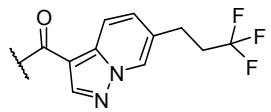
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
201		6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	512.1	E: 1.10 F: 1.25	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.86 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.35 (br dd, *J*=22.6, 9.2 Hz, 9H), 2.18 (br d, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.86 (s, 2H)

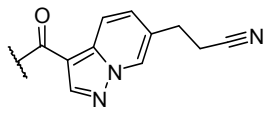
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
202		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(piperidin-1-ylmetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	497.1	E: 1.29 F: 1.44	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.87 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.46 (br s, 6H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.77 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H)

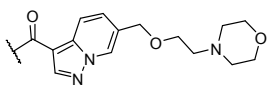
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
203		6-((dimetilamino)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	457.1	E: 1.22 F: 1.31	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.87 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.60 (br s, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

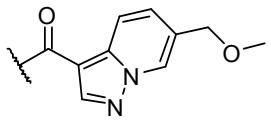
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
204		6-bencil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	490.1	E: 1.84 F: 2.02	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.09 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=4.3 Hz, 5H), 7.22 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

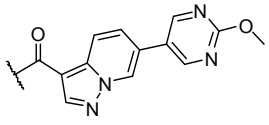
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
205		6-(3-morfolino-3-oxopropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	541.1	E: 1.41 F: 1.38	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.05 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.36 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.86 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.47 (br s, 3H), 3.40 (br s, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.46 (br s, 4H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)

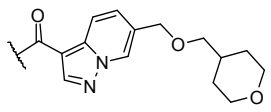
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
206		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	496.1	E: 1.81 F: 1.81	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.08 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.41 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.87 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
207		6-(2-cianoetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	453.3	E: 1.37 F: 1.43	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.21 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.40 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.91 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.87 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)

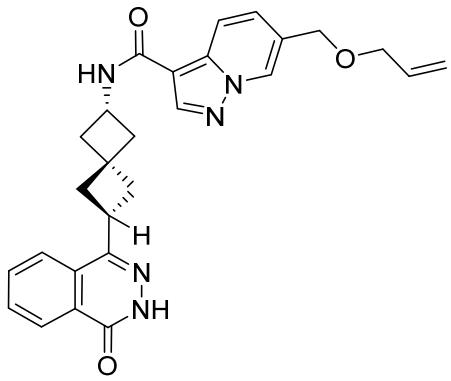
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
208		6-((2-morfolinoetoxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	543	E: 1.05 F: 1.22	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.19 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.45 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 8H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
209		6-(metoximetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	444.3	E: 1.38 F: 1.28	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.48 (br s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

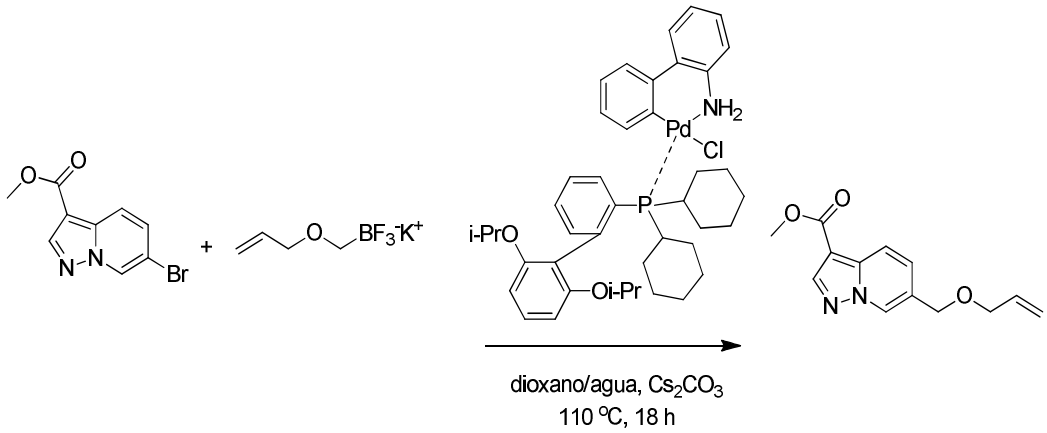
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
210		6-(2-metoxipirimidin-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	508.1	E: 1.46 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 7.97 - 7.81 (m, 4H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
211		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	528.2	E: 1.57 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.37 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.87 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.54 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.23 - 1.05 (m, 2H)

Ejemplo 212: 6-((aliloxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



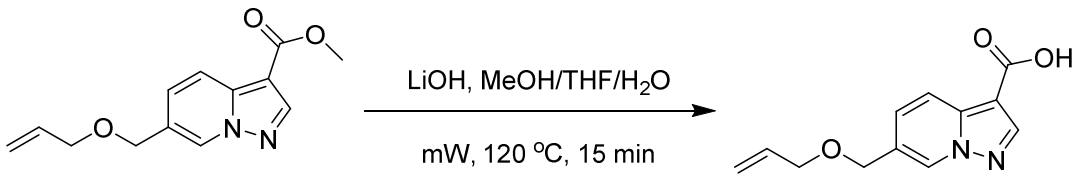
Ejemplo 212A: 6-((aliloxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



A un vial de presión se agregaron 6-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0.784 mmol), (aliloxi)metiltrifluoroborato de potasio (181 mg, 1.02 mmol), RuPhos-Pd G2 (30.5 mg, 0.039 mmol) y carbonato de cesio (766 mg, 2.35 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Luego se agregaron dioxano (4 ml) y agua (0.4 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó

nuevamente. El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se agregó CELITE®. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®) para obtener el Ejemplo 212A (112 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS(ESI) *m/z*: 247.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (dd, *J*=9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=9.1, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (ddt, *J*=17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.31 (dq, *J*=17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.19 (dq, *J*=10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.05 (dt, *J*=5.4, 1.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

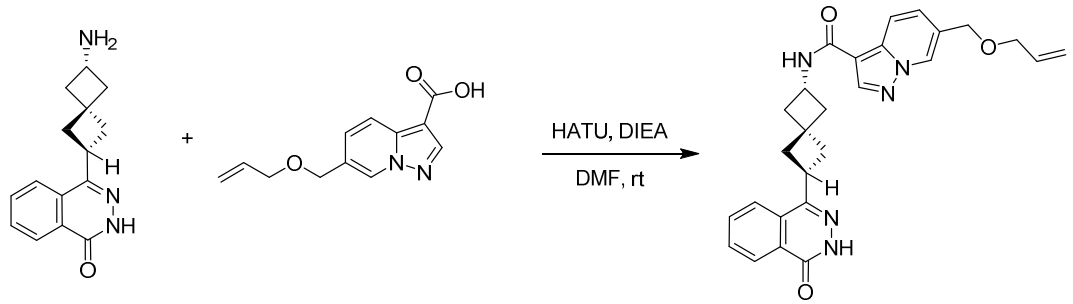
Ejemplo 212B: ácido 6-((aliloxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



Ejemplo 212A (112 mg, 0.455 mmol) se disolvió en MeOH (1.5 ml)/THF (1.5 ml), y se agregó LiOH (acuosa 1 M) (1.364 ml, 1.364 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 212B (53 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 233.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm

12.45 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=9.1, 1.1 Hz, 1H), 5.94 (ddt, *J*=17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.31 (dq, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J*=10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.04 (dt, *J*=5.4, 1.4 Hz, 2H).

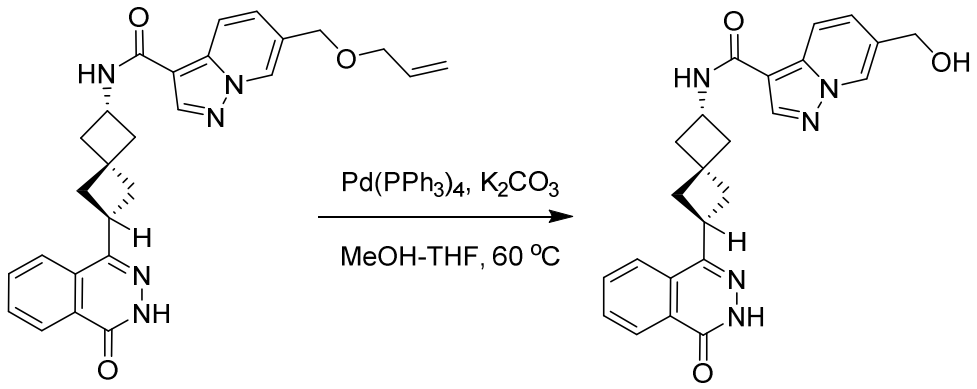
Ejemplo 212:



El Ejemplo 212 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 para obtener el Ejemplo 212 (73 mg, 68 % de rendimiento) como un vidrio incoloro, que se solidificó en reposo. MS(ESI) *m/z*: 470.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.17 (dd, *J*=9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (dd, *J*=9.2, 1.5 Hz, 1H), 5.94 (ddt, *J*=17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.30 (dq, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J*=10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H).

Ejemplo 213: 6-(hidroximetil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-

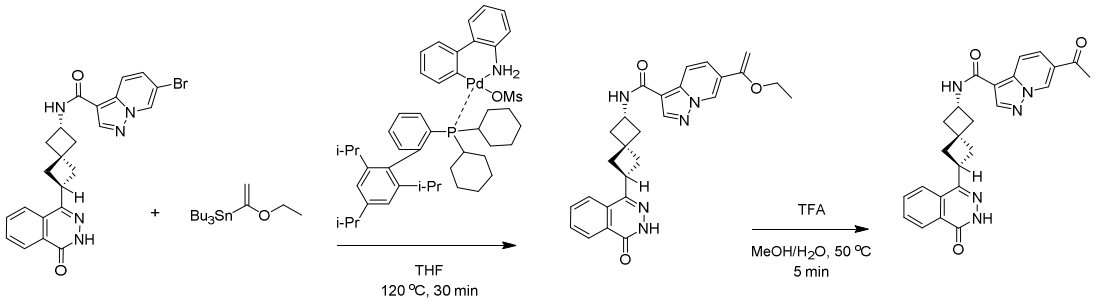
a]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 212 (15 mg, 0.032 mmol) se disolvió en THF (0.5 ml) y MeOH (1.5 ml), luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (9.2 mg, 8.0 µmol). La solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se agregó carbonato de potasio (13 mg, 0.096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 213 (12.3 mg, 90 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 429.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.11 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.37 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.51 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). HPLC RT = E: 1.28 F: 1.26. HPLC RT = E: 1.66 F: 1.64.

Ejemplo 214: 6-acetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-

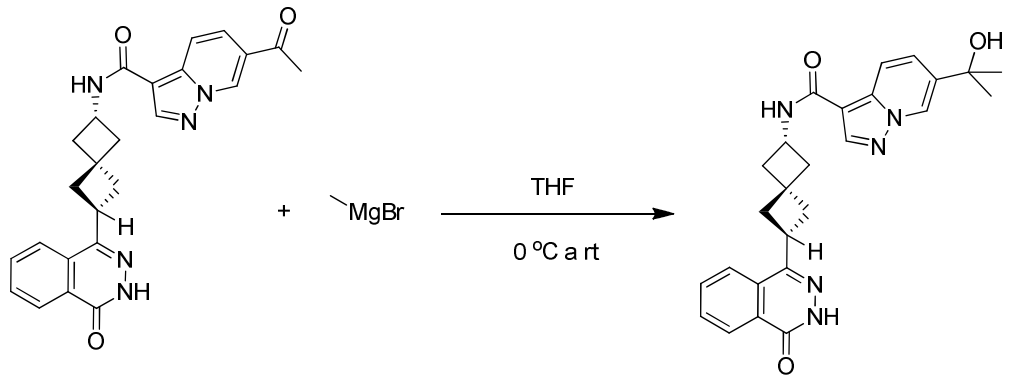
dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Intermediario 70 (50 mg, 0.105 mmol) y Pd-XPhos G3 (6.6 mg, 7.8 µmol) se colocaron en un vial de presión. Luego se agregaron THF (2 ml) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0.106 ml, 0.314 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayor parte del solvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con MeOH (2 ml) húmedo, y se agregó TFA (0.040 ml, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 min. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 214 (23 mg, 49 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 442.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 4.39 (dq, *J*=16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.10

- 2.02 (m, 1H). HPLC RT = E: 1.46 F: 1.47. HPLC RT = A: 6.89 B: 7.14.

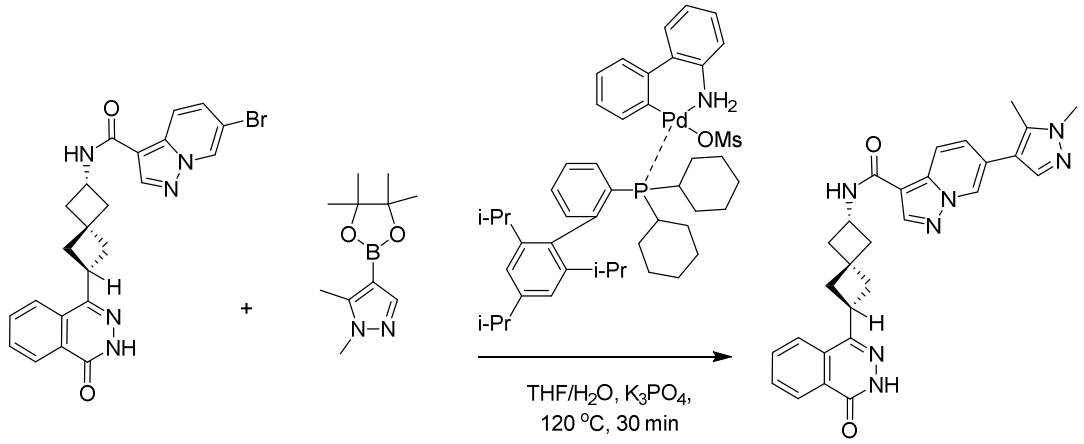
Ejemplo 215: 6-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M in Et_2O) (0.076 ml, 0.23 mmol) al THF anhidro (1 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se agregó una solución/suspensión de Ejemplo 214 (10 mg, 0.023 mmol) en THF anhidro (1 ml) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y luego alcanzó temperatura ambiente dentro de 1 h. Se agregó una cantidad adicional de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O) (0.076 ml, 0.227 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivó con MeOH (1 ml). El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se trituró con DMF (2

ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 215 (3.5 mg, 34 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 458.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.56 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.48 (s, 6H). HPLC RT = E: 1.46 F: 1.47.

Ejemplo 216: 6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Intermediario 70 (15 mg, 0.031 mmol), 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (20.9 mg, 0.094 mmol) y Pd-XPhos G3

(2.0 mg, 2.4 µmol) se colocaron en un vial de presión. Luego, se agregaron THF (1.25 ml) y ácido fosfórico, sal de potasio (acuoso 0.5 M) (0.125 ml, 0.063 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayor parte del solvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con DMF (2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 216 (14.6 mg, 87 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 494.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H). HPLC RT = E: 1.50 F: 1.53.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 14 se prepararon usando un procedimiento similar como se muestra en Ejemplo 216 mediante la reacción del Intermediario 70 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/ trifluoroboratos de potasio adecuados.

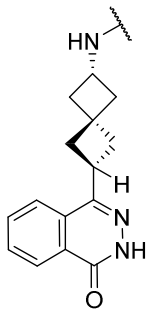
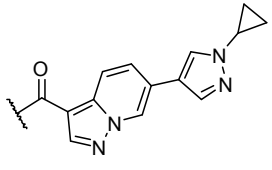
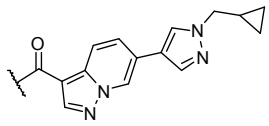
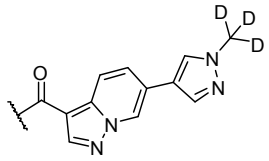
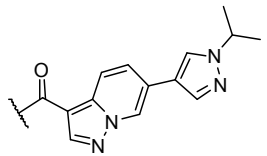


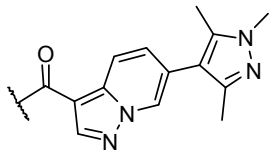
Tabla 14

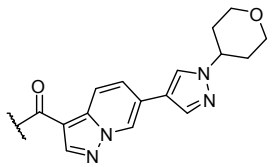
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
217		6-(1-ciclo propil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	506	E: 1.62 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (tt, *J*=7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 2H)

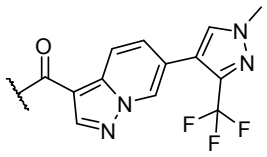
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
218		6-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	520.1	E: 1.70 F: 1.71	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (br t, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 0.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.40 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H)

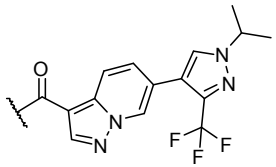
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
219		6-(1-(($^2H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	483	E: 1.49 F: 1.49	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

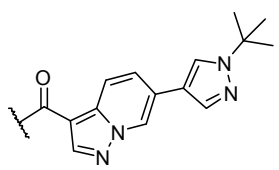
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
220		6-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	508.3	E: 1.58 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.51 (dt, *J*=13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)

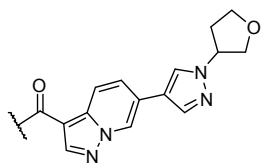
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
221		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1,3.5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	508.3	E: 1.35 F: 1.41	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (br t, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
222		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	550.2	E: 1.54 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 3.97 (br d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H)

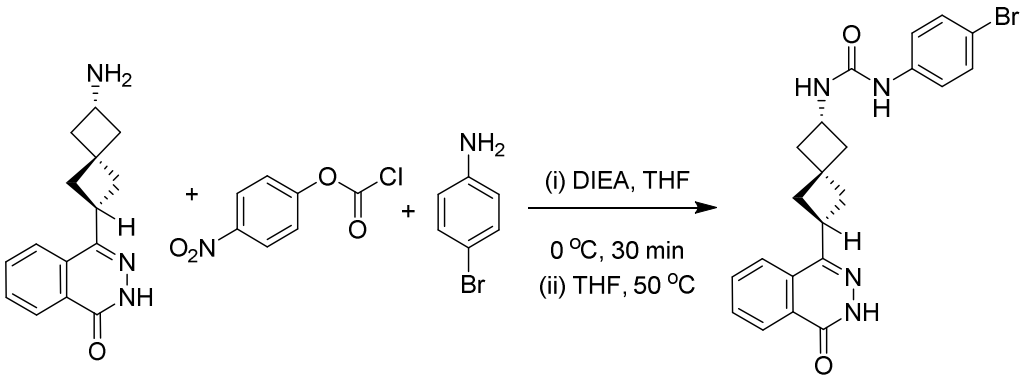
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
223		6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	548.1	E: 1.75 F: 1.80	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.22 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
224		6-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	576.1	E: 1.97 F: 2.03	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.91 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J*=13.2, 6.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.50 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
225		6-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	522.2	E: 1.76 F: 1.83	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 (br t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
226		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	536.1	E: 1.50 F: 1.57	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.64 (br t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ejemplo 227. 1-(4-bromofenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea



A una suspensión de Intermediario 2, HCl (200 mg, 0.685 mmol) en THF (15 ml), se agregó DIEA (0.299 ml, 1.71 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó carbonocloridato de nitrofenilo (166 mg, 0.823 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregaron 4-bromoanilina (236 mg, 1.37 mmol) y DIEA (0.299 ml, 1.714 mmol), el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (40-100 % de gradiente EtOAc/DCM) para obtener el Ejemplo 227 (244 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 453.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H),

7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.43 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.82 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H); HPLC RT = 1.79 min (E), 1.86 min (F).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 15 se prepararon usando un procedimiento similar, como se muestra en el Ejemplo 216 mediante la reacción del Ejemplo 227 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/ trifluoroboratos de potasio adecuados.

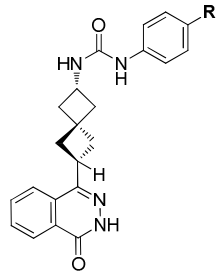
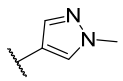
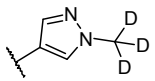
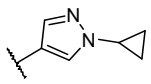
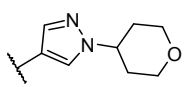


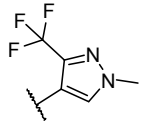
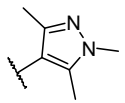
Tabla 15

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
228		1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	455.4	E: 1.37 F: 1.35	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.37 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.05 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.00 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H)

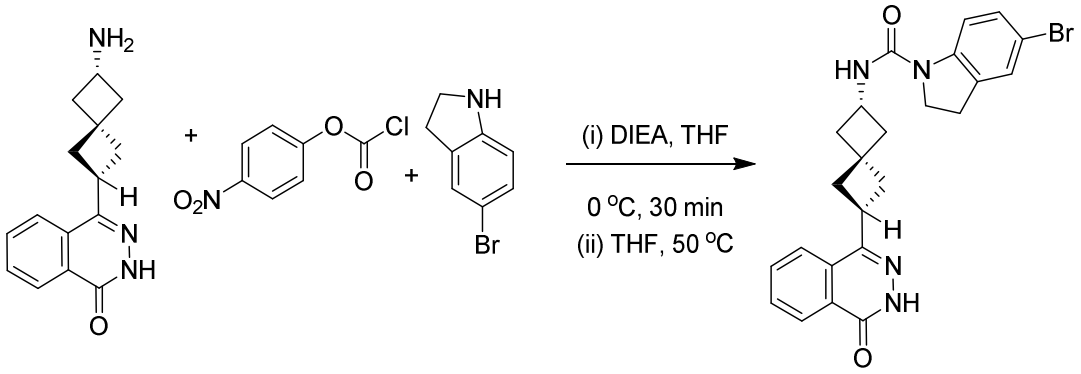
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
229		1-(4-(1-($^2H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	458.2	E: 1.32 F: 1.33	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 6.37 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.60 (br t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.00 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.82 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
230		1-(4-(1-ciclo propil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	481.1	E: 1.47 F: 1.49	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.37 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.00 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.82 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
231		1-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)urea	525.3	E: 1.41 F: 1.42	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.37 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.37 (tt, *J*=10.4, 5.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.96 (br d, *J*=11.1 Hz, 2H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
232		1-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	523.2	E: 1.65 F: 1.65	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.43 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.01 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H)
233		1-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(4-(1,3.5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)urea	483.3	E: 1.65 F: 1.65	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.06 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H)

Ejemplo 234: 5-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida



A una suspensión de Intermediario 2, HCl (200 mg, 0.685 mmol) en THF (15 ml), se agregó DIEA (0.299 ml, 1.71 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó 4-carbonocloridato de nitrofenilo (166 mg, 0.823 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregaron 5-bromoindolina (272 mg, 1.37 mmol) y DIEA (0.299 ml, 1.71 mmol), el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (30-100 % de gradiente EtOAc/DCM) para obtener el Ejemplo 234 (229 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 479.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m,

2H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.78 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.90 (br t, *J*=8.7 Hz, 3H), 3.11 (br t, *J*=8.7 Hz, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.19 (q, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.03 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H); HPLC RT = 1.97 min (Método E), 2.04 min (Método F).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 16 se prepararon usando un procedimiento similar, como se muestra en Ejemplo 216 mediante la reacción del Ejemplo 234 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/ trifluoroboratos de potasio adecuados.

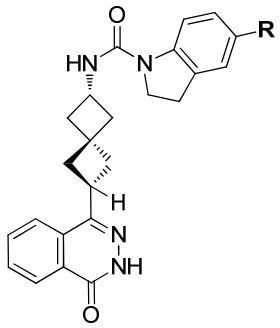
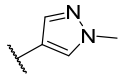
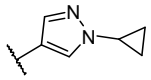
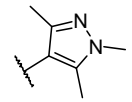
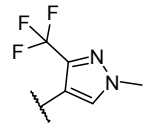
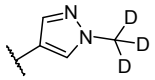


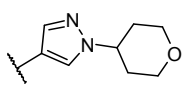
Tabla 16

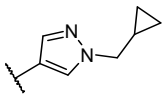
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
235		5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	481.3	E: 1.51 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)

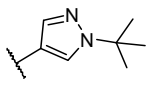
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
236		5-(1-ciclo propil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	507.3	E: 1.66 F: 1.70	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.68 (dt, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.09 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H)

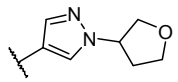
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
237		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1,3.5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	509.4	E: 1.37 F: 1.65	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.71 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.11 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H)
238		5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	549.4	E: 1.81 F: 1.83	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.15 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.12 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 2H)

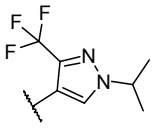
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
239		5-(1-($^2H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	484.2	E: 1.46 F: 1.47	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.69 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.10 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H)

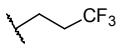
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
240		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	551.2	E: 1.59 F: 1.55	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.95 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.88 (td, *J*=8.4, 4.2 Hz, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 5H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
241		5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	521.2	E: 1.75 F: 1.74	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.13 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.36 (br d, *J*=5.0 Hz, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
242		5-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	523.2	E: 1.85 F: 1.84	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.76 (t, *J*=4.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.69 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.13 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.10 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
243		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	537.4	E: 1.57 F: 1.54	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.10 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
244		5-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	577.3	E: 2.00 F: 2.05	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.77 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J*=13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.12 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.18 (q, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.45 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
245		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(3,3,3-trifluoropropil)indolin-1-carboxamida	497.3	E: 2.00 F: 2.00	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.68 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.04 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.14 (br t, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.97 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Los siguientes ejemplos en la Tabla 17 se prepararon usando un procedimiento similar, como se muestra en el Ejemplo 216 mediante la reacción del Intermediario 74 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/ trifluoroboratos de potasio adecuados.

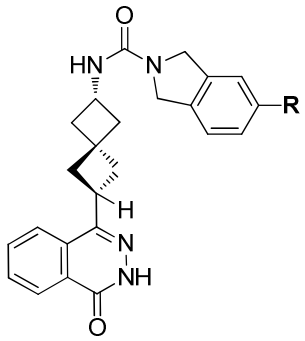
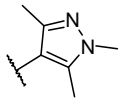
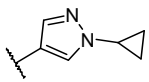
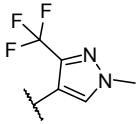
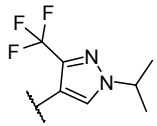


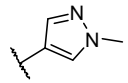
Tabla 17

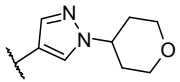
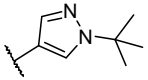
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
246		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1,3.5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)isoindolin-2-carboxamida	509.4	E: 1.33 F: 1.52	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.48 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

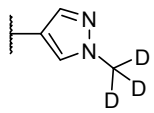
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
247		5-(1-ciclo propil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	507.4	E: 1.58 F: 1.59	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.49 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.10 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.72 (tt, *J*=7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.7 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
248		5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	543.9	E: 1.69 F: 1.69	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.50 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
249		5-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	578.1	E: 1.92 F: 1.97	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.47 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
250		5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	481.1	E: 1.39 F: 1.40	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.48 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.10 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
251		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)isoindolin-2-carboxamida	551.5	E: 1.51 F: 1.51	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.50 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.38 (td, *J*=10.5, 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.88 (br t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 6H)
252		5-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	523.2	E: 1.73 F: 1.76	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.49 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.55 (br s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
253		5-(1-($^2H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	484.3	E: 1.39 F: 1.40	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.53 - 12.45 (m, 1H), 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.49 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Los siguientes ejemplos en la Tabla 18 se prepararon usando un procedimiento similar, como se muestra en el Ejemplo 50 mediante la reacción del Ejemplo 50A con una amina adecuada.

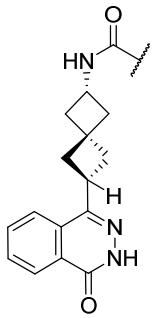
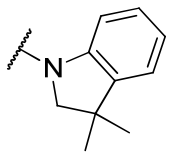
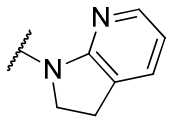
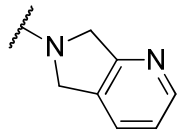
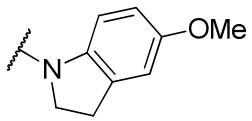


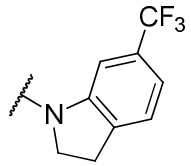
Tabla 18

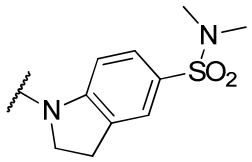
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
255		3,3-dimetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	429.0	E: 1.84 F: 1.84	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.87 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.74 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.91 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.00 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.26 (d, *J*=2.5 Hz, 6H), 1.16 (t, *J*=7.3 Hz, 1H)

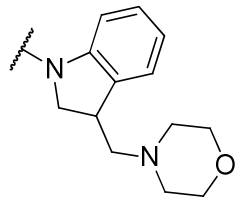
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
256		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxamida	402.1	E: 1.18 F: 1.63	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 9.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.56 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=7.1, 5.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 3H), 3.01 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (br t, *J*=8.8 Hz, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H)

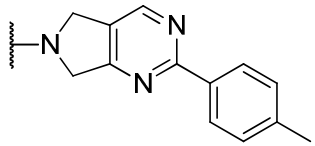
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
257		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxamida	402.3	E: 0.98 F: 1.15	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.57 (br d, *J*=24.2 Hz, 4H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

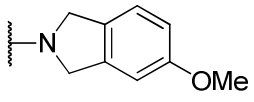
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
258		5-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	431.1	E: 1.56 F: 1.56	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.04 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 2.15 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.98 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H)

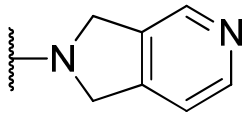
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
259		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)indolin-1-carboxamida	469.2	E: 1.90 F: 1.90	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.93 (br t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.16 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
260		5-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	508.1	E: 1.54 F: 1.53	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.97 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.95 (br t, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.17 (br t, *J*=8.7 Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.54 (s, 7H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)

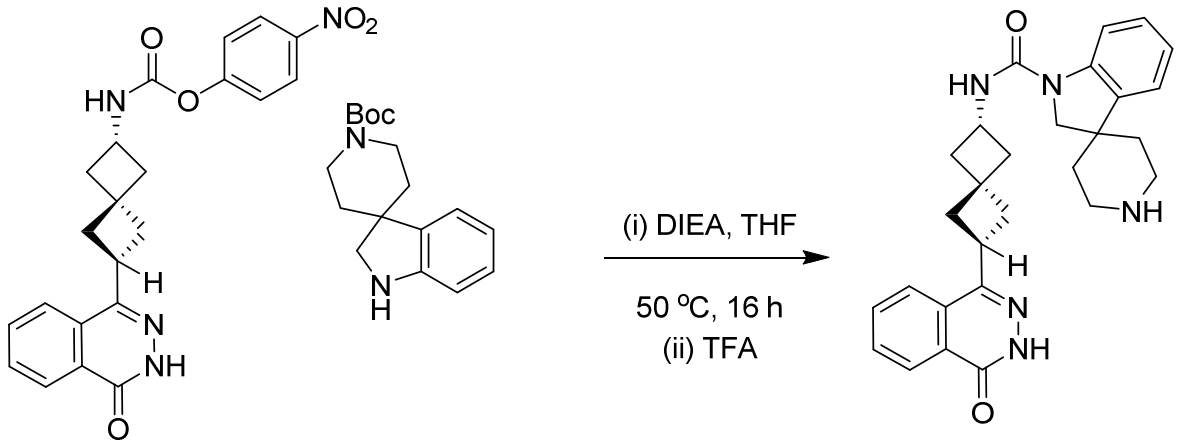
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
261		3-(morfolinometil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	500.1	E: 1.16 F: 1.61	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.83 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.26 (m, 5H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
262		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(p-tolil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidine-6(7H)-carboxamida	493.2	E: 1.71 F: 1.72	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 3H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (br d, *J*=8.6 Hz, 3H), 2.17 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.00 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
263		5-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	431.2	E: 1.50 F: 1.50	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.13 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.96 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	HPLC Método, RT (min.)	RMN-^{1}H
264		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3*H*)-carboxamida	402.3	E: 0.87 F: 1.13	RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.38 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 6.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.60 (br d, *J*=8.2 Hz, 4H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.87 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H)

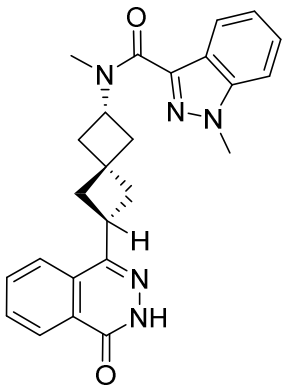
Ejemplo 265. *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)espiro[indolin-3,4′-piperidin]-1-carboxamida



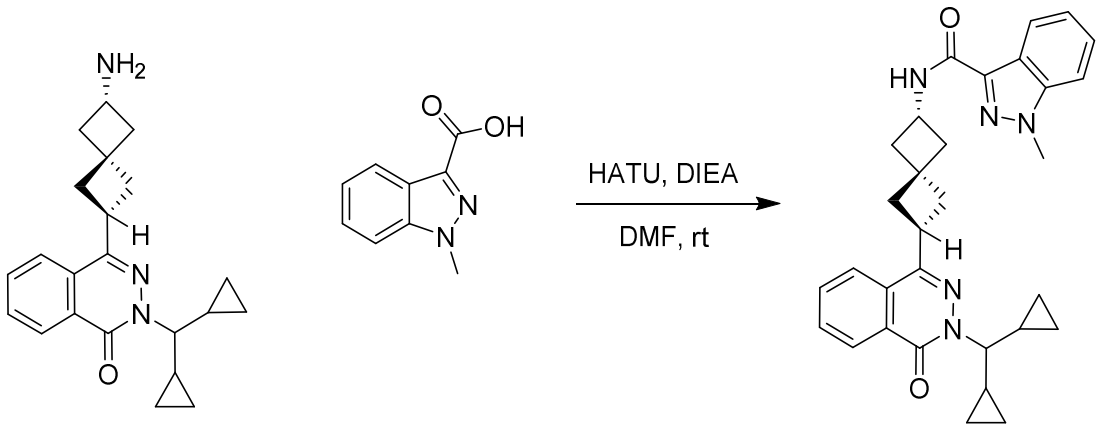
Se colocó espiro[indolin-3,4′-piperidin]-1′-carboxilato de *terc*-butilo (37 mg, 0.128 mmol) en un vial de presión, y se agregó una solución de Ejemplo 50A (21.6 mg, 0.051 mmol) en THF (2 ml), y luego DIEA (0.027 ml, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y luego a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, luego el residuo se trató con TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 265 (11.6 mg, 48 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 470.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.84 (dd, *J*=17.1, 8.2 Hz, 3H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H),

3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.36 (br d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.92 (br t, *J*=13.1 Hz, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.77 (br d, *J*=12.9 Hz, 2H); HPLC RT = 1.18 min (Método E), 1.13 min (Método F).

Ejemplo 266. N.1-dimetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



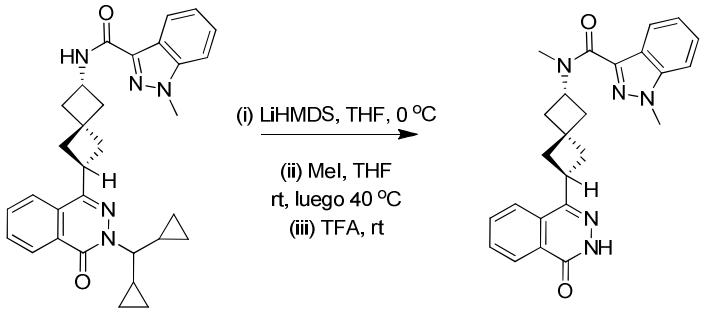
Ejemplo 266A: *N*-((*aR*)-6-(3-(diciclo propilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida



Una solución de ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-

carboxílico (108 mg, 0.611 mmol) se disolvió en DMF anhidro (2.5 ml), luego se agregaron DIEA (0.291 ml, 1.66 mmol) y HATU (243 mg, 0.638 mmol). Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, se agregó la solución obtenida a una solución de Intermediario 76 (194 mg, 0.555 mmol) y DIEA (0.291 ml, 1.66 mmol) en DMF anhidro (2.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2X) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-30 % EtOAc/DCM) para obtener el Ejemplo 266a (107 mg, 38 % de rendimiento) como una espuma incolora. MS(ESI) *m/z*: 508.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (ddd, *J*=8.0, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.61 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.82 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.66 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.21 (dd, *J*=11.0, 8.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 4H).

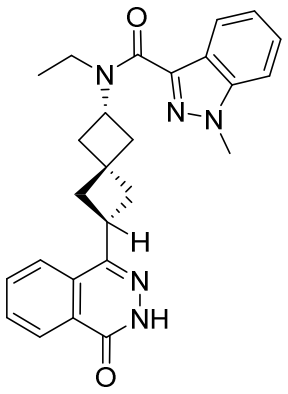
Ejemplo 266:



A una solución de Ejemplo 266A (15 mg, 0.030 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se agregó LiHMDS (1 M en THF) (0.044 ml, 0.044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se agregó yoduro de metilo (5.5 µl, 0.089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó más LiHMDS (1 M en THF) (0.044 ml, 0.044 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. El solvente se evaporó, y el residuo se trató con TFA (2 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 266 (5.2 mg, 39 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 428.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.48 (br s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 4H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.31

(m, 4H), 2.24 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H); HPLC RT = 1.64 min (Método E), 1.63 min (Método F).

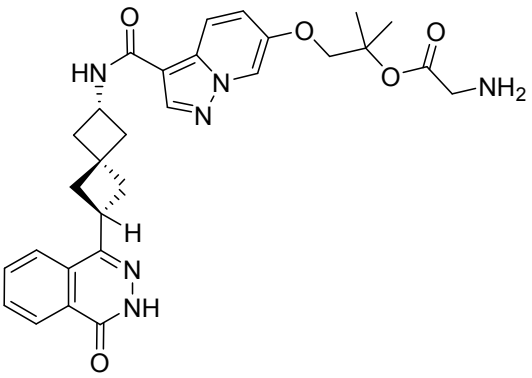
Ejemplo 267: *N*-etil-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



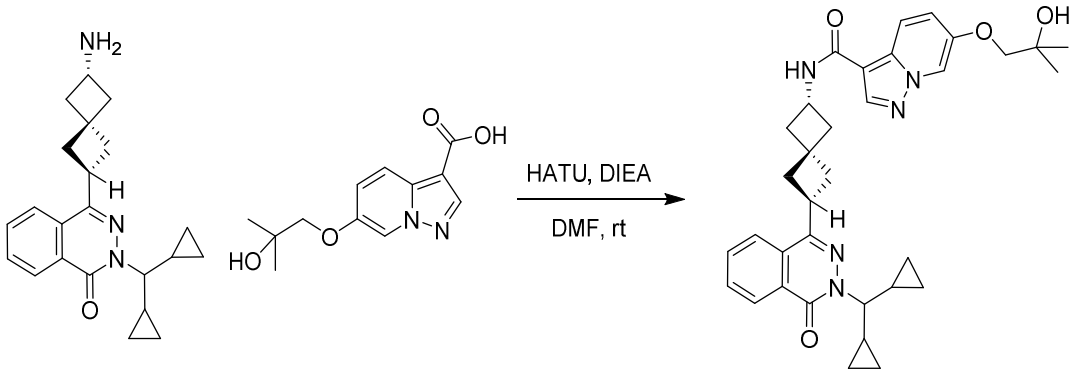
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 266, la sustitución de EtI por MeI produjo el Ejemplo 267. MS(ESI) *m/z*: 442.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (br s, 1H), 8.24 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 4H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (br s, 1H), 3.38 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.13 (br s, 3H); HPLC RT = 1.96 min (Método E), 2.00 min (Método F).

Ejemplo 268. 2-aminoacetato de 2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-

a]piridin-6-il)oxi)propan-2-il, TFA



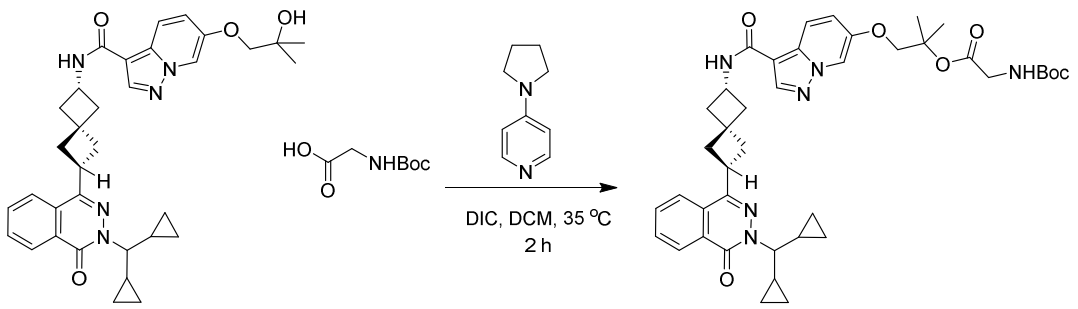
Ejemplo 268A. *N*-((*aR*)-6-(3-(diciclo propilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Intermediario 29 (113 mg, 0.451 mmol) se disolvió en DMF (4.0 ml), luego se agregaron DIEA (0.225 ml, 1.29 mmol) y HATU (171 mg, 0.451 mmol). Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, la solución obtenida se agregó a una solución de Intermediario 76 (150 mg, 0.429 mmol) y DIEA (0.225 ml, 1.29 mmol) en DMF (4.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (3X), salmuera

(1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 30-100 % EtOAc/DC) para obtener el Ejemplo 268A (215 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 582.6 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 - 8.41 (m, 2H), 8.28 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.27 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.36 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.97 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.68 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (dd, *J*=10.9, 9.2 Hz, 1H), 1.52 (dt, *J*=7.6, 4.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.66 (tt, *J*=8.6, 4.5 Hz, 2H), 0.55 (dq, *J*=9.5, 4.9 Hz, 2H), 0.32 (qd, *J*=8.4, 4.1 Hz, 2H), 0.17 (dq, *J*=9.7, 4.7 Hz, 2H).

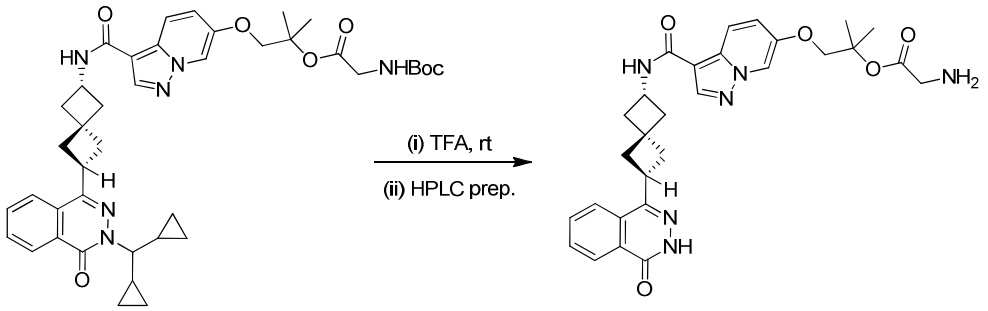
Ejemplo 268B: 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetato de 1-((3-(((*aR*)-6-(3-(diciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo



Ejemplo 268A (70 mg, 0.120 mmol) se disolvió en DCM

anhidro (5.0 ml), luego se agregaron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (63 mg, 0.36 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)piridina (17.8 mg, 0.120 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C, y se agregó DIC (0.056 ml, 0.36 mmol) por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 35 °C, luego a temperatura ambiente durante 16 h más. Se agregó más ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (63 mg, 0.36 mmol), luego se agregó por goteo DIC (0.056 ml, 0.36 mmol) durante 15 min a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con MeOH (1 ml), y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 268B (50 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 739.7$(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.97 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 3.59 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 9H), 1.36 (s, 6H), 0.66 (tt, *J*=8.6, 4.6 Hz, 2H), 0.55 (dq, *J*=9.3, 4.8 Hz, 2H), 0.36 - 0.27 (m, 2H), 0.17 (dq, *J*=9.4, 4.8 Hz, 2H).

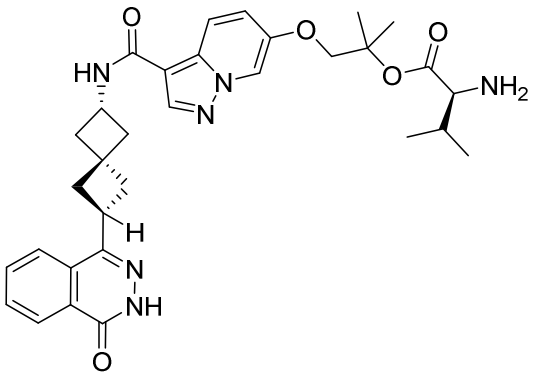
Ejemplo 268:



Ejemplo 268B (50 mg, 0.068 mmol) se disolvió en TFA (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. TFA se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 268 (20.9 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 545.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.14 (br s, 3H), 8.11 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.28 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.78 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J*=10.9, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (dd, *J*=11.0, 9.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H); HPLC RT = 5.18 min (Método A), 5.86 min (Método B).

Ejemplo 269. 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-

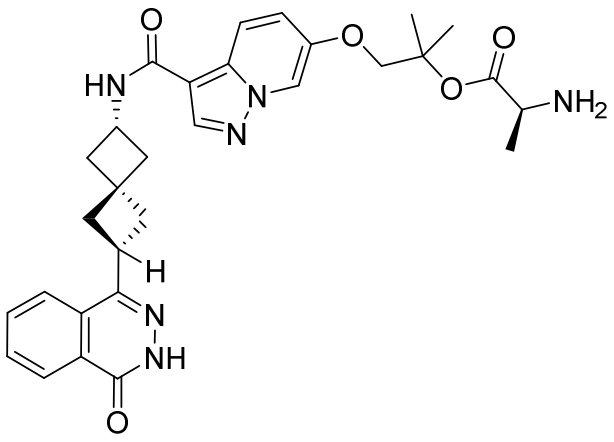
il)oxi)propan-2-il, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación de Ejemplo 268, la sustitución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico por ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético produjo el Ejemplo 269. MS(ESI) *m/z*: 587.6 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 5H), 8.11 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.33 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J*=10.9, 8.1, 3.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (dd, *J*=11.0, 9.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 0.99 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); HPLC RT = 5.67 min (Método A), 6.43 min (Método B).

Ejemplo 270: 2-aminopropanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-

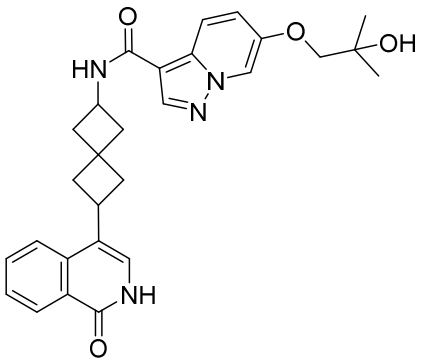
il)oxi)propan-2-il, TFA



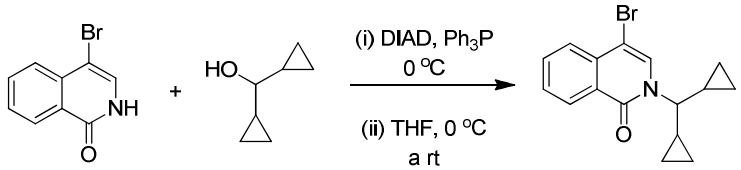
De acuerdo con el procedimiento para la preparación de Ejemplo 268, la sustitución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico por ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético produjo el Ejemplo 270. MS(ESI) *m/z*: 559.5 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 - 8.21 (m, 5H), 8.11 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.37 (dq, *J*=16.1, 8.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J*=11.0, 8.1, 3.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); HPLC RT = 5.31 min (Método A), 6.03 min (Método B).

Ejemplo 271: 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-

il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA



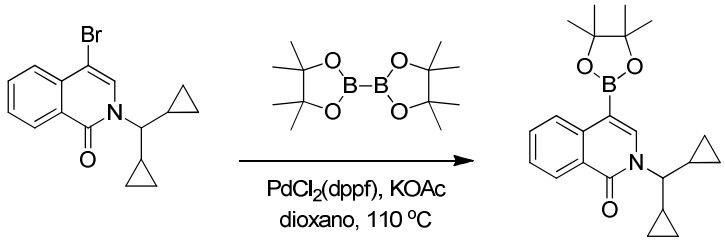
Ejemplo 271A: 4-bromo-2-(diciclo propilmetil)isoquinolin-1(2*H*)-ona



A una solución de Ph_3P (0.937 g, 3.57 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C, se agregó DIAD (0.694 ml, 3.57 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min (se formó una suspensión espesa). Luego, una suspensión de 4-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona (0.400 g, 1.79 mmol) y se agregó diciclo propilmetanol (0.263 ml, 2.23 mmol) en THF (8 ml) seco, y la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó una cantidad adicional de Ph_3P (0.937 g, 3.57 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó DIAD (0.694 ml, 3.57 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a 0 °C, y durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc

(100 ml). Luego se agregó CELITE®, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®): (gradiente de 0-80 % EtOAc/DCM) para obtener el Ejemplo 271A (0.191 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 317.9 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 3.99 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 0.79 - 0.69 (m, 2H), 0.57 (dq, *J*=9.8, 4.9 Hz, 2H), 0.49 - 0.32 (m, 4H).

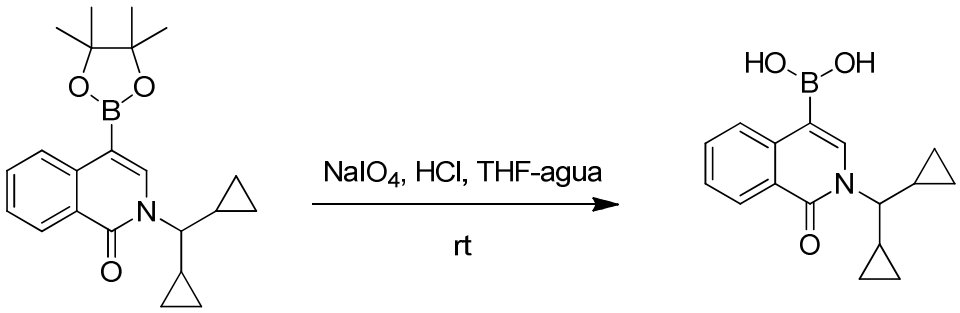
Ejemplo 271B: 2-(diciclo propilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona



Una mezcla de Ejemplo 271A (191 mg, 0.600 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (229 mg, 0.900 mmol), y acetato de potasio (177 mg, 1.80 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar). Luego, se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf) CH_2Cl_2 (13 mg, 0.018 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente (3x vacío/Ar), se selló en un vial y se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, CELITE® se agregó y el solvente se eliminó

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (carga sólida en CELITE®, gradiente de 0-50 % EtOAc/hex) para obtener el Ejemplo 271B (196 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 366.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.74 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J*=8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.56 (dq, *J*=9.6, 4.7 Hz, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H), 0.14 (dq, *J*=9.8, 4.9 Hz, 2H).

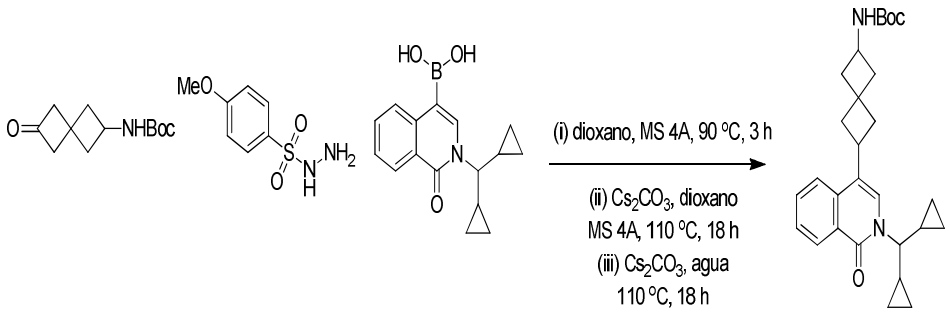
Ejemplo 271C: ácido (2-(diciclo propilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)borónico



Una mezcla de Ejemplo 271B (196 mg, 0.537 mmol) y periodato de sodio (344 mg, 1.61 mmol), se agitó en THF (4 ml) y agua (1 ml) durante 30 min. Luego, se agregó HCl (1M aq.) (0.376 ml, 0.376 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 271C (42 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 284.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 8.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.66 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 1.45 (br s, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 2H), 0.56 (dq, *J*=9.3, 4.8 Hz, 2H), 0.39 - 0.29 (m, 2H), 0.15 (dq, *J*=9.9, 4.8 Hz, 2H).

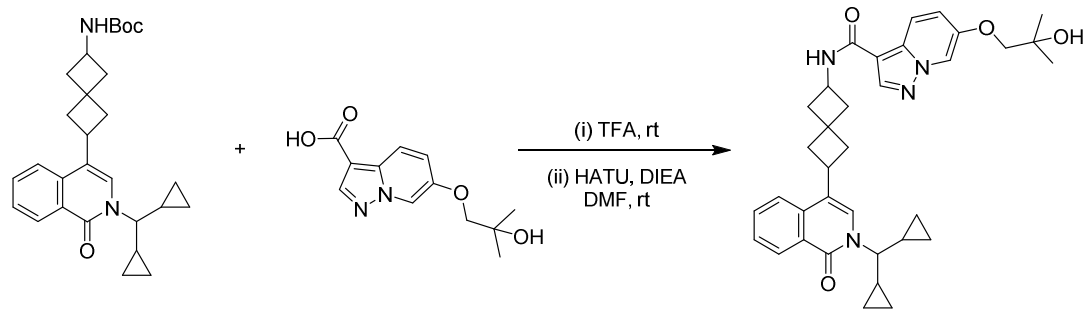
Ejemplo 271D. (6-(2-(diciclo propilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo*



Se disolvieron (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo* (100 mg, 0.44 mmol) y 4-metoxibencensulfonohidrazida (90 mg, 0.44 mmol) en dioxano (2. ml), y se agregó MS 4Å (100 mg). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), y luego se agitó a 90 °C durante 3 h en Ar. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron Ejemplo 271C (42 mg, 0.148 mmol), carbonato de cesio (72.5 mg, 0.223 mmol) y MS 4Å (100 mg). El vial se desgasificó nuevamente (3x vacío/Ar), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en Ar durante 18 h. Se agregó más carbonato de cesio (72.5 mg, 0.223 mmol), junto con agua (0.1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desgasificó, se tapó, y se agitó a 110 °C durante 14 h. El material se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 271D (19 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI)*m/z*: 449.4 $(M+H)^+$.

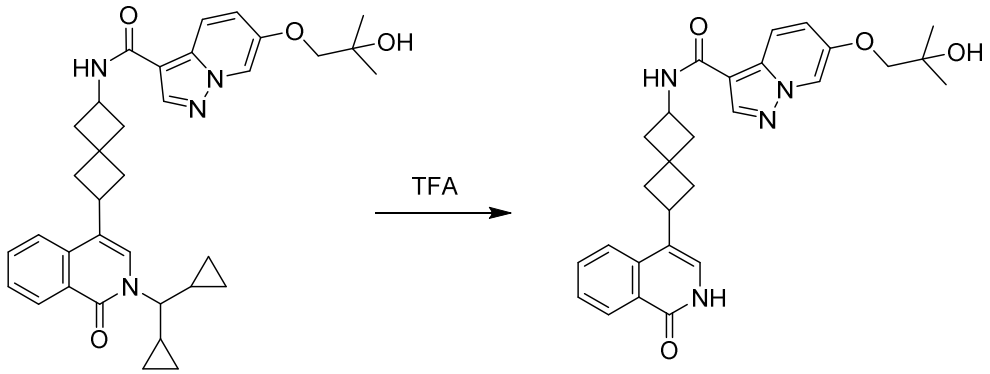
Ejemplo 271E. *N*-(6-(2-(diciclo propilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 271D (19 mg, 0.042 mmol) se disolvió en TFA (1.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó para obtener la sal de amina. En otro vial, se suspendió Intermediario 29 (13.8 mg, 0.055 mmol) en DMF anhidro (1 ml), luego se agregaron DIEA (0.022 ml, 0.13 mmol) y HATU (18.5 mg, 0.049 mmol). Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, la solución obtenida se agregó a una solución de la sal de amina y DIEA (0.022 ml, 0.13 mmol) en DMF anhidro (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con MeOH (0.1 ml), se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 271E (10 mg, 41 % de

rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 581.5 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J*=8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J*=18.9, 9.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.71 - 0.64 (m, 2H), 0.57 (dq, *J*=9.3, 4.5 Hz, 2H), 0.40 - 0.28 (m, 4H).

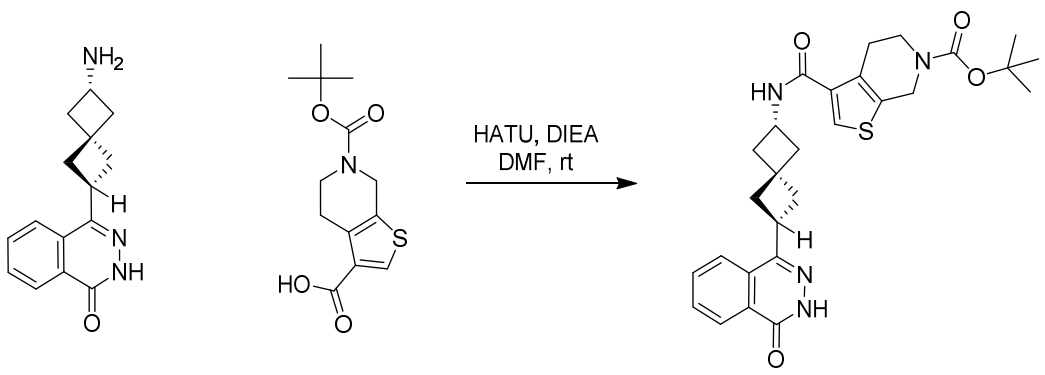
Ejemplo 271:



Ejemplo 271E (10 mg, 0.017 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un vial para microondas, se tapó y se irradió a 80 °C durante 15 min. El TFA se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 271 (1.2 mg, 11 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 487.4 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (br s, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.27

(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (ddd, *J*=8.0, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.18 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 2.11 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J*=11.0, 9.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H); HPLC RT = 6.81 min (Método A), 6.92 min (Método B).

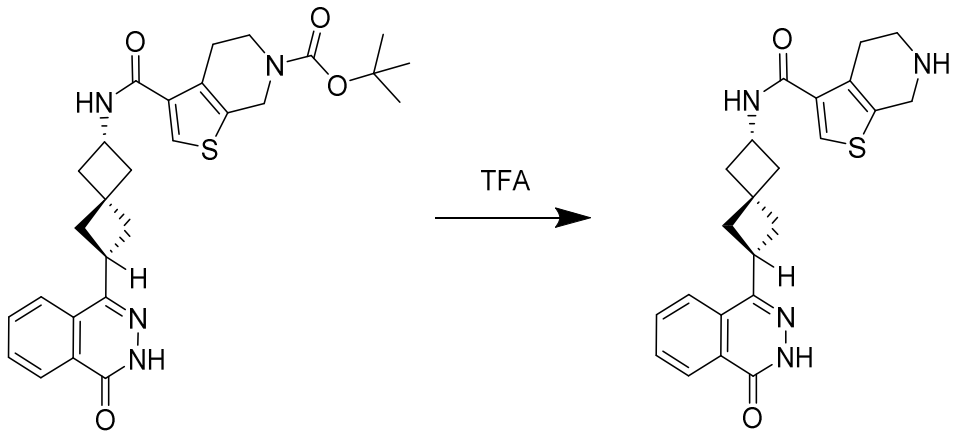
Ejemplo 272. 3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-4.5-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *terc-butilo*



A una suspensión de ácido 6-Boc-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxílico (53.4 mg, 0.189 mmol) e Intermediario 2, HCl (50 mg, 0.171 mmol) en DMF (1 ml), se agregaron HATU (71.7 mg, 0.189 mmol) y DIEA (0.090 ml, 0.51 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se dividió en EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se

concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 272 (88 mg, 98 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 521.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 4.53 (br. s., 2H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.00 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); HPLC RT = 1.88 min (Método E), 1.88 min (Método F).

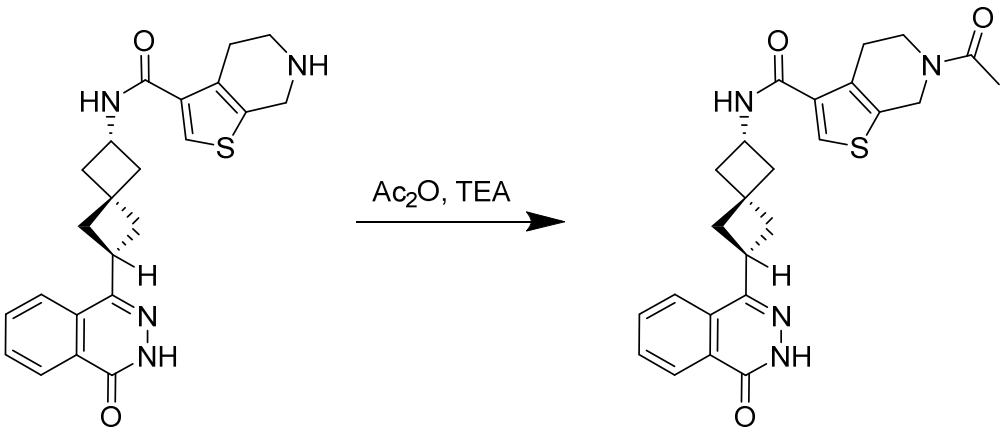
Ejemplo 273. *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida, TFA



Se disolvió Ejemplo 272 (79 mg, 0.151 mmol) en TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se concentró para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 421.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=19.2,

7.6 Hz, 2H), 8.02 - 7.70 (m, 4H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 2.89 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.72 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.90 (br. s., 3H); HPLC RT = 1.11 min (Método E), 0.94 min (Método F).

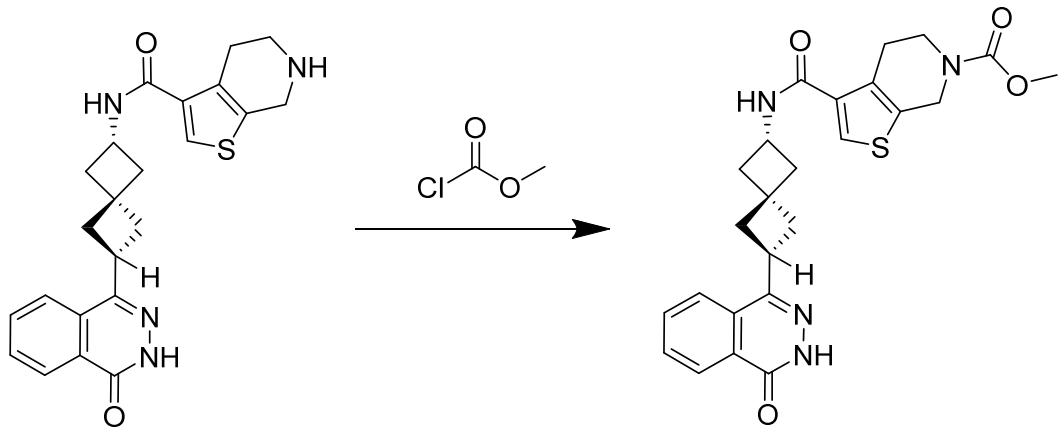
Ejemplo 274. 6-acetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida



A una solución de Ejemplo 273 (15 mg, 0.028 mmol) y TEA (20 µl, 0.14 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se agregó Ac_2O (4 µl, 0.042 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 25 min, luego se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 274 (12.1 mg, 93 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 463.0 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 4H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.39 (br. s., 2H),

2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.75 (br. s., 1H), 2.57 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H); HPLC RT = 1.42 min (Método E), 1.46 min (Método F).

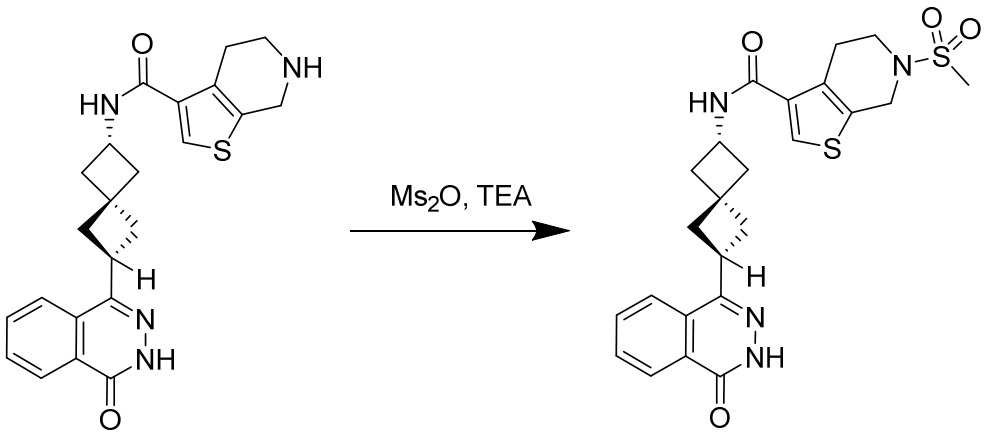
Ejemplo 275. 3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-4.5-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de metilo



A una solución de Ejemplo 273 (15 mg, 0.028 mmol) y TEA (20 µl, 0.143 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se agregó cloroformiato de metilo (3.26 µl, 0.042 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, luego se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 275 (13.0 mg, 97 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 479.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 4.59 (br. s., 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (t, *J*=5.8 Hz, 2H),

2.80 (br. s., 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H); HPLC RT = 1.61 min (Método E), 1.67 min (Método F).

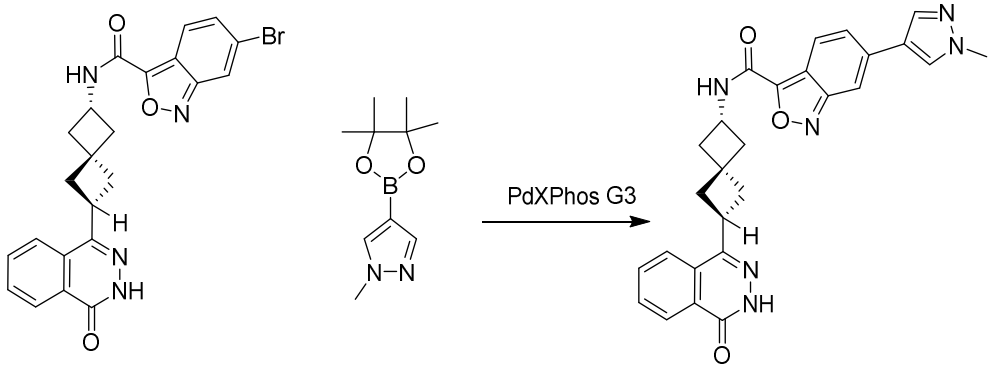
Ejemplo 276. 6-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida



A una solución de Ejemplo 273 (15 mg, 0.028 mmol) y TEA (20 µl, 0.14 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se agregó anhídrido metansulfónico (7.3 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, luego se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeOH/DMSO, se filtró y se sometió a purificación, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 276. (3.2 mg, 23 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 499.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.28 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin,

J=8.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (br. s., 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=10.1 Hz, 1H); HPLC RT = 1.50 min (Método E), 1.49 min (Método F).

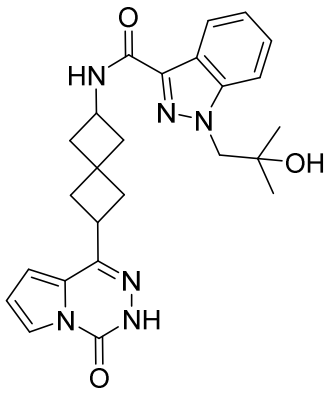
Ejemplo 277. 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida



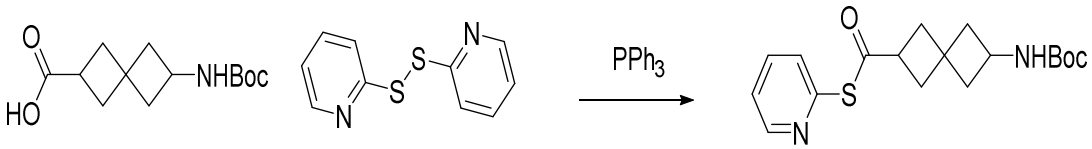
Una solución de Ejemplo 284 (10 mg, 0.021 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (13 mg, 0.063 mmol) en THF (2.0 ml) y ácido fosfórico, sal de potasio (0.5 M aq.) (0.083 ml, 0.042 mmol) se purgó con argón. Se agregó Pd-XPhos G3 (1.7 mg, 2.0 µmol). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 277 (2.0 mg, 20 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 481.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 - 7.77 (m, 5H), 7.57 (d,

J=9.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H); HPLC RT = 1.72 min (Método E), 1.76 min (Método F).

Ejemplo 278. 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, TFA



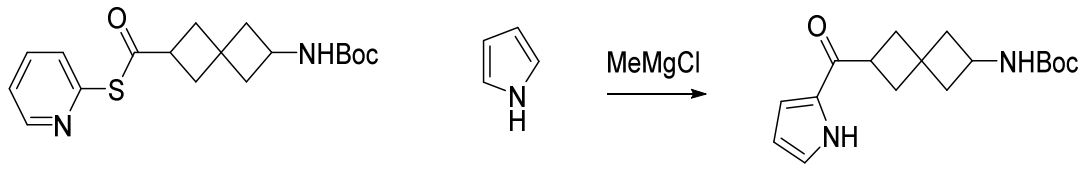
Ejemplo 278a. 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-carbotioato de S-piridin-2-ilo



Ácido 6-(Boc-amino)espiro[3.3]heptan-2-carboxílico (197 mg, 0.733 mmol), trifenilfosfina (250 mg, 0.953 mmol), disulfuro de 2,2'-dipiridilo (210 mg, 0.953 mmol) en tolueno (5 ml) desgasificado se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea

(gradiente de 0-70 % EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 278a (238 mg, 93 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 349.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 8.65 - 8.59 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.61 (dt, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.39 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.31 (m, 5H), 2.21 (ddd, *J*=11.8, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

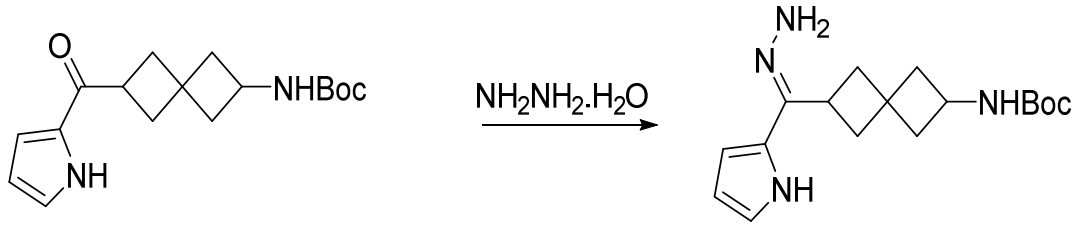
Ejemplo 278b. (6-(1*H*-pirrol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de 1*H*-pirrol (0.093 ml, 1.34 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se agregó por goteo cloruro de metilmagnesio (3M en THF) (0.35 ml, 1.05 mmol). La mezcla se agitó 15 min, luego se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se agregó una solución de Ejemplo 278a (112 mg, 0.321 mmol) en THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, luego se calentó gradualmente a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl concentrado, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-75 % EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 278b (92 mg,

94 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 305.1 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 9.44 (br s, 1H), 7.02 (td, *J*=2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J*=3.7, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J*=3.7, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.69 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.24 (m, 4H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.91 (dd, *J*=10.9, 8.7 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J*=11.3, 8.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

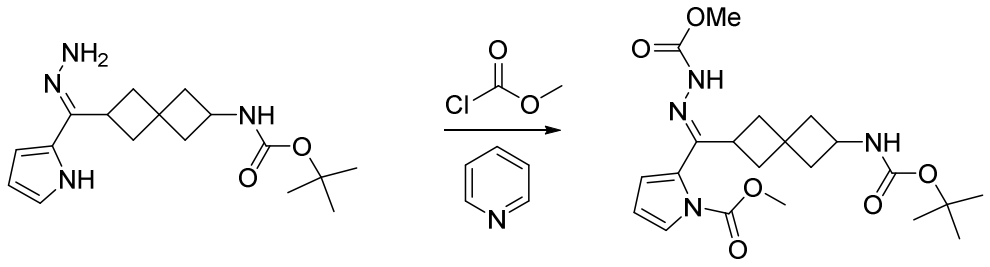
Ejemplo 278c. (6-(hidrazono(1*H*-pyrrol-2-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de (*E*)-*terc-butilo*



Se calentó Ejemplo 278b (75 mg, 0.25 mmol), hidrato de hidrazina (0.5 ml, 10 mmol) en un vial sellado a 90 °C durante 4 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, luego se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el Ejemplo 278c (78 mg, 100 % de rendimiento) como una goma marrón clara. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS(ESI) *m/z*: 319.3 $(M+H)^+$.

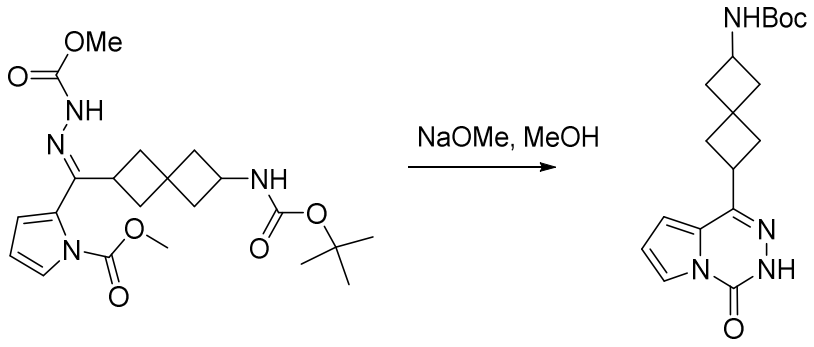
Ejemplo 278d. 2-((6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)(2-

(metoxicarbonil)hidrazono)metil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de (*E*)-metilo



A una mezcla de Ejemplo 278c (76 mg, 0.24 mmol) y piridina (0.048 ml, 0.60 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C, se agregó carbonocloridato de metilo (0.037 ml, 0.48 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se dividió en agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-90 % EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 278d (64 mg, 61 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 435.3 $(M+H)^+$.

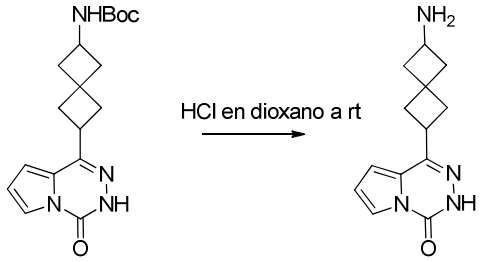
Ejemplo 278e. (6-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Al Ejemplo 278d (64 mg, 0.147 mmol) en MeOH

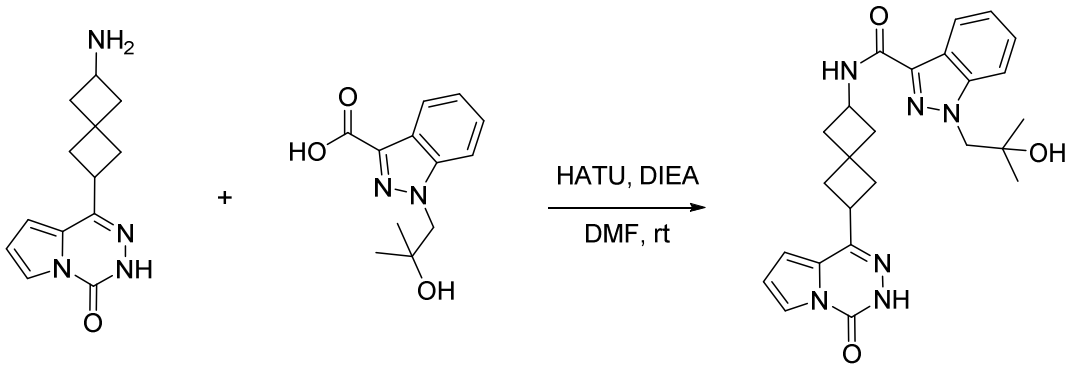
(2 ml), se agregó metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (159 mg, 0.737 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 100 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó HCl (1.25N en MeOH) (0.589 ml, 0.737 mmol), luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 278e (32 mg, 63 % de rendimiento), MS(ESI) *m/z*: 345.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 7.72 (dd, *J*=3.1, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=3.6, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.65 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.23 (m, 5H), 2.05 (dd, *J*=10.7, 8.9 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J*=11.2, 8.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 278f. 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)pirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona, HCl



Se agitó Ejemplo 278e (32 mg, 0.093 mmol) en HCl 4M en Dioxano (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener el Ejemplo 278f (25 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido gris. MS(ESI) *m/z*: 245.1 $(M+H)^+$.

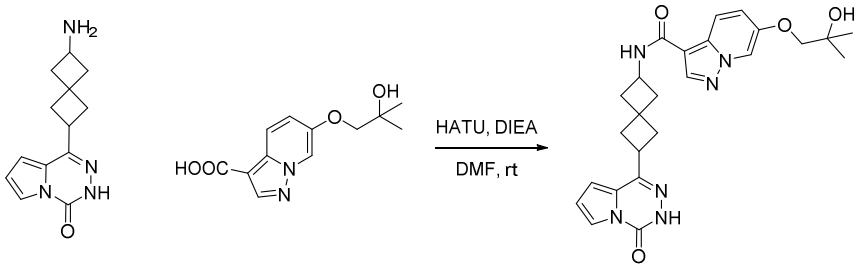
Ejemplo 278



A Ejemplo 278f (6 mg, 0.025 mmol), ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico (5.8 mg, 0.025 mmol), HATU (14 mg, 0.037 mmol) en DMF (0.5 ml), se agregó DIEA (0.013 ml, 0.074 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonido para obtener una solución homogénea, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 278 (8.5 mg, 58 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 461.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.38 (m, 5H), 2.32 (dd, *J*=10.7, 8.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J*=11.2, 9.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H); HPLC RT = 8.25 min (Método A), 7.26 min (Método B).

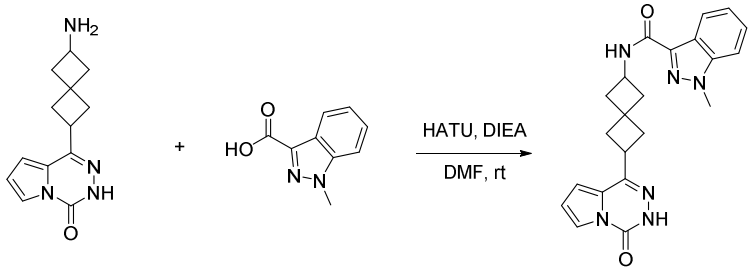
Ejemplo 279. 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-

il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación de Ejemplo 278, la sustitución de Intermediario 29 por ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico produjo el Ejemplo 279. MS(ESI) *m/z*: 477.3 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.63 - 2.33 (m, 5H), 2.25 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.11 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.03 (br. s., 1H), 1.35 (s, 6H); HPLC RT = 6.92 min (Método A), 6.16 min (Método B).

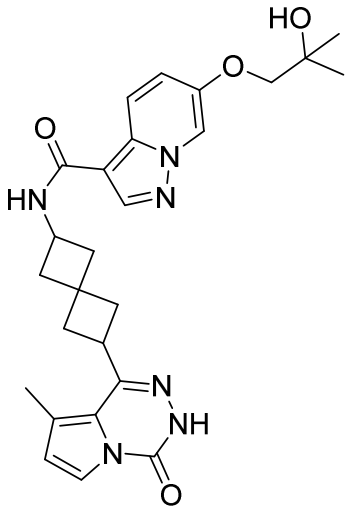
Ejemplo 280. 1-metil-*N*-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la

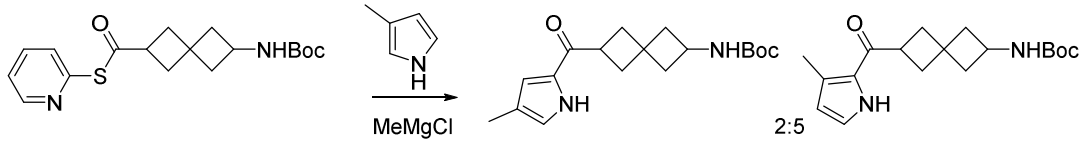
preparación de Ejemplo 278, la sustitución de ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico por 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico produjo Ejemplo 280. MS(ESI) *m/z*: 403.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.63 - 2.33 (m, 5H), 2.25 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.11 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.03 (br. s., 1H), 1.35 (s, 6H); HPLC RT = 8.84 min (Método A), 7.76 min (Método B).

Ejemplo 281. 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA



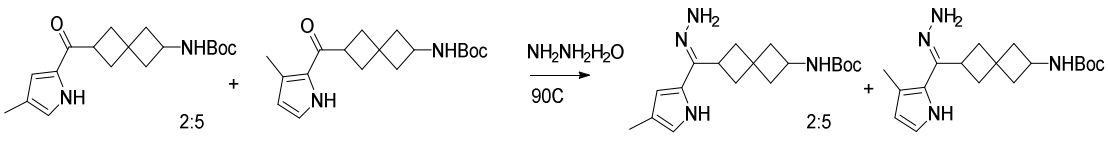
Ejemplo 281a. (6-(3-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc-butilo* y

regioisómero



A una solución de 3-metil-1*H*-pirrol (52 mg, 0.45 mmol) en THF (0.5 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de metilmagnesio (3M en THF) (0.143 ml, 0.430 mmol) por goteo. Después de 15 min, la solución se enfrió a -78 °C y se agregó Ejemplo 278a (50 mg, 0.14 mmol) en 0.5 ml THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, se calentó gradualmente a 0 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-60 % EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 281a (33 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. MS(ESI) *m/z*: 319.3 $(M+H)^+$.

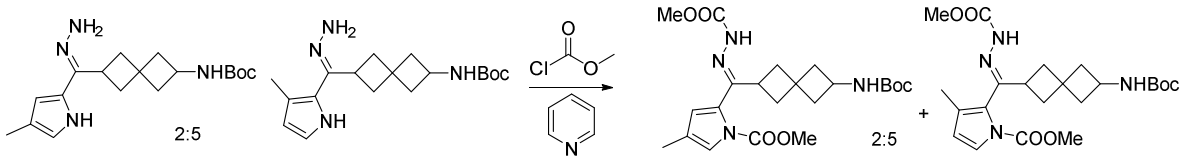
Ejemplo 281b. (6-(hidrazono(3-metil-1*H*-pyrrol-2-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de (*E*)-*terc-butilo* y regioisómero



Una mezcla de Ejemplo 281a (32 mg, 0.10 mol) en hidrato de hidrazina (0.3 ml, 6.18 mmol) se selló y

se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. La fase DCM se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el Ejemplo 281b (33 mg). El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. MS(ESI) *m/z*: 333.2 $(M+H)^+$.

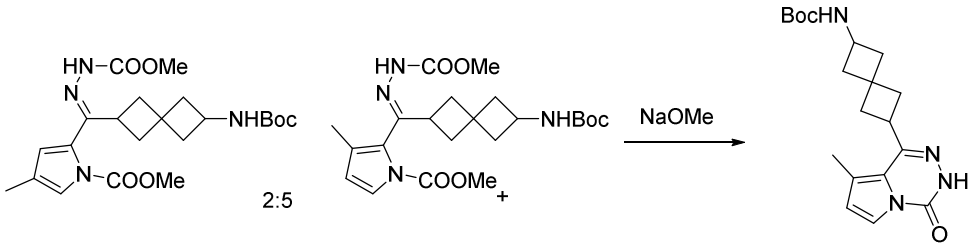
Ejemplo 281c. (*E*)-2-((6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)(2-(metoxicarbonil)hidrazono)metil)-3-metil-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metilo



A una solución de Ejemplo 281b, piridina (50 µl, 0.62 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 °C, se agregó carbonocloridato de metilo (30 µl, 0.388 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 15 min, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente de 0-80 % EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 281c (40 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. MS(ESI) *m/z*: 449.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 281d. (6-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-

il)carbamato de *terc-butilo*



Ejemplo 281c (30 mg, 0.067 mmol) y metanolato de sodio (25 % en peso en MeOH) (72.3 mg, 0.334 mmol) en MeOH (0.5 ml) se selló y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se trató con 0.4 ml 1.25N HCl en MeOH, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 281d (6 mg, 25 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 359.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 7.59 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (quin, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 7H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (dd, *J*=11.2, 8.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

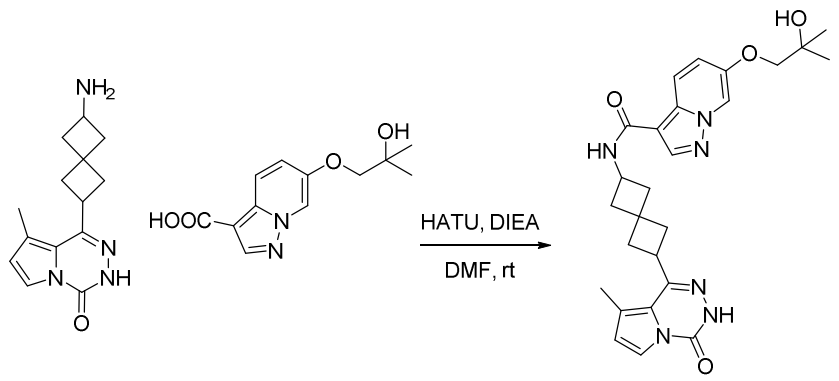
Ejemplo 281e. 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)-8-metilpirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona, HCl



Ejemplo 281d (6 mg, 0.017 mmol) en HCl 4N en Dioxano (0.2 ml, 0.800 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para obtener el Ejemplo 281e (4.9 mg, 100 % de rendimiento), que

se usó como en la siguiente etapa. MS(ESI) *m/z*: 259.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 281



Ejemplo 281e (5.0 mg, 0.017 mmol), Intermediario 29 (4.3 mg, 0.017 mmol), HATU (9.7 mg, 0.026 mmol), DIEA (8.9 µl, 0.051 mmol) en DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hr. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 281 (2.5 mg, 24 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 333.2 $(M+H)^+$; RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.74 - 2.05 (m, 11H), 1.35 (s, 6H); HPLC RT = 6.50 min (Método A), 7.60 min (Método B).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 19 se obtuvieron usando el mismo procedimiento que se mostró en Ejemplo 1. El Intermediario 2 se acopló con los ácidos adecuados. Pueden usarse varios reactivos de acoplamiento, además del descrito en el Ejemplo 1, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

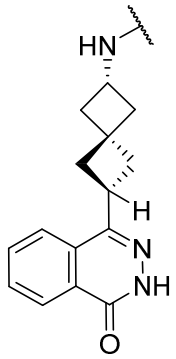
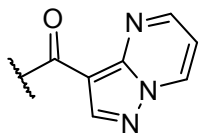
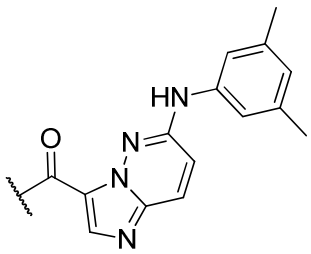
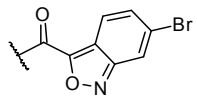
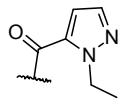


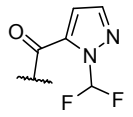
Tabla 19

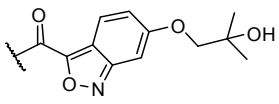
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
282		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida	401.2	E: 1.28 F: 1.34	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.29 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.77 (m, 3H), 7.27 (dd, *J*=6.3, 4.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.32 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.18 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.00 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
283		6-((3,5-dimetilfenil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida	520.1	E: 1.47 F: 1.70	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.01 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 2.36 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 8H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.81 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.64 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
284		6-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida	479.0	E: 1.86 F: 1.87	RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 3.89 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.28 (dd, *J*=11.2, 8.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
285		1-etil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	378.0	E: 1.43 F: 1.42	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.27 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
286		1-(difluorometil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida	400.0	E: 1.59 F: 1.61	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.69 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 2H)

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
287		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida, TFA	489.2	A: 7.00 B: 8.05	RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.45 - 8.29 (m, 1H), 8.00 - 7.78 (m, 4H), 6.97 (dd, *J*=9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 3.96 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.19 (dd, *J*=11.1, 9.1 Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 6H)

Los siguientes ejemplos en la Tabla 20 se obtuvieron usando un procedimiento similar al que se mostró en Ejemplo 123 mediante la reacción de Intermediario 2 con los ésteres adecuados.

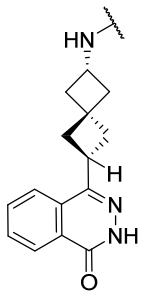
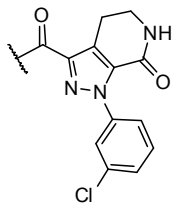
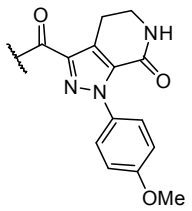
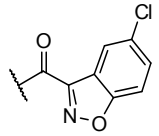
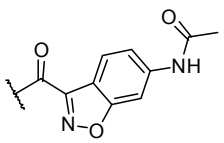
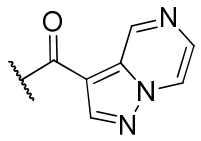
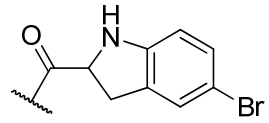
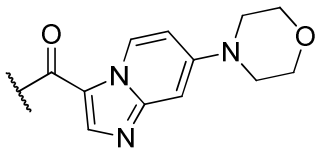


Tabla 20

Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
288		1-(3-clorofenil)-7-oxo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida	529.0	E: 1.78 F: 1.79	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.98 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.08 (m, 2H)

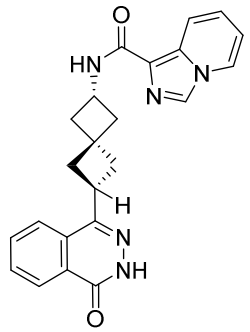
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
289		1-(4-metoxifenil)-7-oxo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida	525.1	E: 1.64 F: 1.64	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (br s, 1H), 2.98 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.54 (br. s., 2H), 2.42 - 2.27 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 2H)
290		5-cloro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	435.3	E: 2.09 F: 2.11	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.36 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 4H), 7.78 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H)

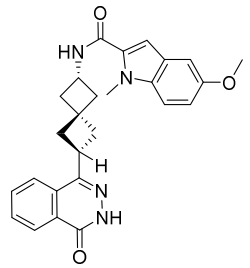
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
291		6-acetamido-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	458.1	E: 1.64 F: 1.67	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.22 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)
467		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida	401.2	E: 1.21 F: 1.07	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.86 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 3H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

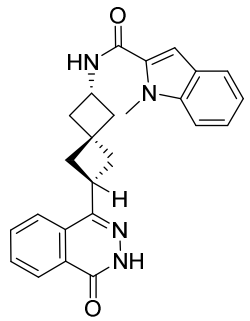
Ej.	R	Nombre	LCMS $(M+H)^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H
468		5-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-2-carboxamida, TFA	479.0	E: 1.91 F: 1.97	RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.17 (td, *J*=16.5, 7.9 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.27 (dd, *J*=16.3, 10.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H)
470		7-morfolin-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA	485.1	A: 4.34 B: 6.61	RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 3H), 7.38 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H)

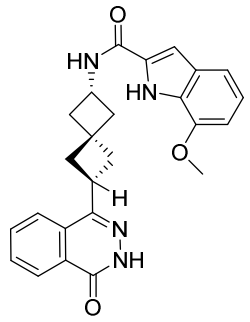
Los siguientes ejemplos en la Tabla 21 se obtuvieron usando el mismo procedimiento que se mostró en el Ejemplo 1. El Intermediario 2 se acopló con los ácidos adecuados. Pueden usarse varios reactivos de acoplamiento, además del descrito en el Ejemplo 1, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

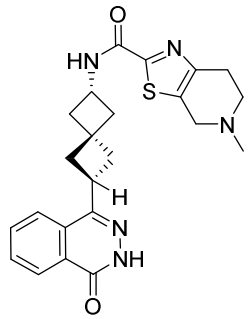
Tabla 21

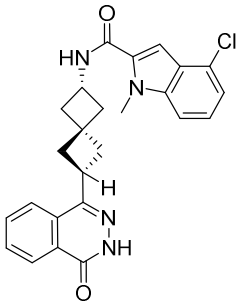
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
292		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida	400.2	E:1.32 F:1.36	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.57 (br. s., 2H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H)

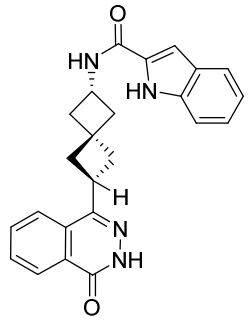
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
293		5-metoxi-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	443.4	E:1.73 F:1.75	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.40 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H)

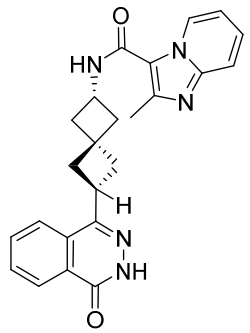
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
294		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	413.2	E:1.83 F:1.81	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 3H), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H)

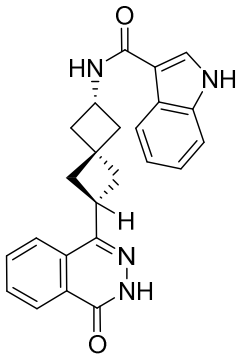
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
295		7-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	429.4	E:1.65 F:1.66	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 8.49 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.71 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.93 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.24 (br. s., 1H), 2.16 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H)

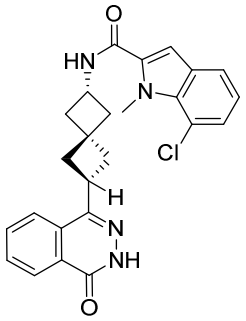
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
296		5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida	436.1	E:1.07 F:1.36	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 3H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.27 (m, 4H), 2.19 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)

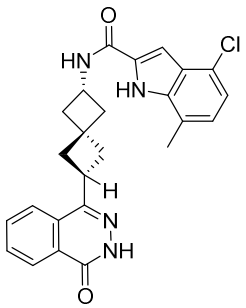
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
297		4-cloro-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	447.1	E:1.98 F:1.99	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 3H), 7.54 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.12 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

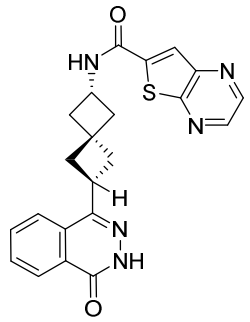
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
298		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	399.1	E: 1.62 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 11.47 (br s, 1H), 8.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.25 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

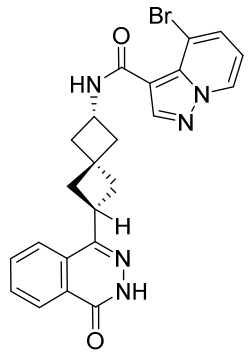
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
299		2-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	414.3	E: 1.12 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.88 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 3H), 7.51 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.86 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.61 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.46 (br. s., 3H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

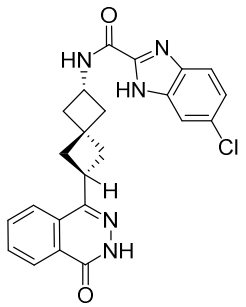
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
300		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxamida	399.0	E: 1.48 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

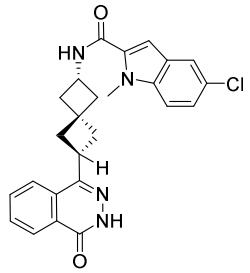
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
301		7-cloro-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	446.9	E: 2.04 F: 2.06	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 3H), 7.60 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.63 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

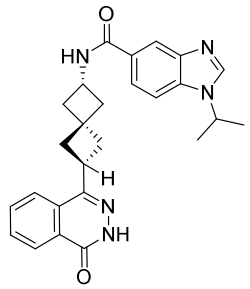
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
302		4-cloro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	447.1	E: 1.97 F: 1.97	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H), 8.74 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.77 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 3.93 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.29 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.11 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

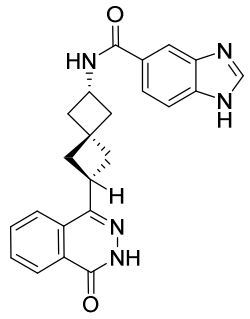
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
303		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tieno[2,3-b]pirazin-6-carboxamida	418.2	E: 1.45 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.14 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.59 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.12 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

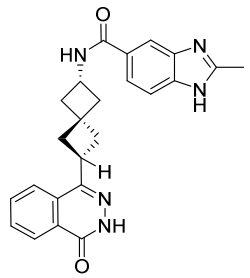
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
304		4-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	477.9/479.9	A: 5.77 B: 7.27	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.80 (dd, *J*=6.8, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.66 (dd, *J*=7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.91 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.32 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.02 (dd, *J*=11.0, 8.8 Hz, 1H)

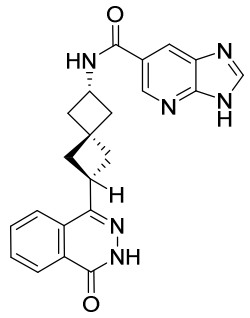
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
305		6-cloro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	434.2	E: 1.70 F: 1.73	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.80 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 4H), 2.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2H)

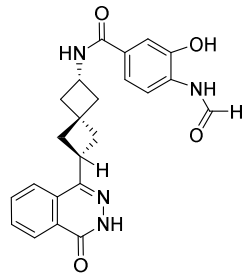
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
306		5-cloro-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	447.0	E: 2.00 F: 2.00	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 1H), 2.56 (br. s., 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H)

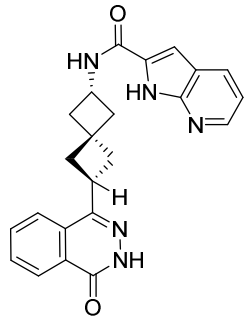
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
307		1-isopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	442.2	E: 1.21 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.73 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 7.98 - 7.81 (m, 5H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.59 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)

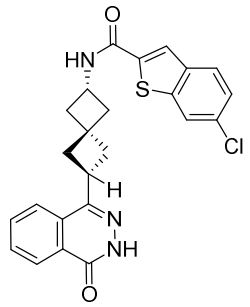
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
308		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	400.2	E: 1.09 F: 1.19	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

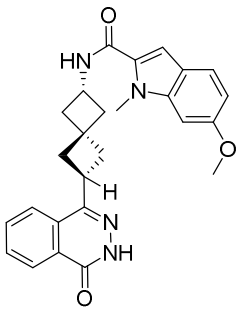
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
309		2-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	414.2	E: 1.11 F: 1.22	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H)

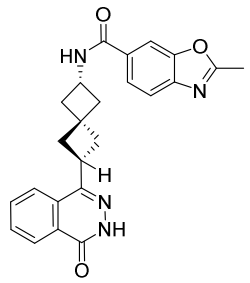
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
310		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3H-imidazo[4.5-b]piridin-6-carboxamida	400.9	E: 1.07 F: 1.11	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H)

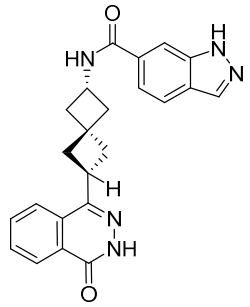
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
311		4-formamido-3-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	418.9	E: 1.23 F: 1.21	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.57 (br. s., 2H), 2.42 - 2.33 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H)

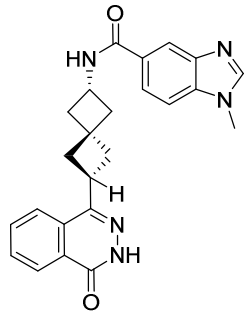
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
312		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida	399.9	E: 1.18 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 11.99 (br. s., 1H), 8.62 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.57 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H)

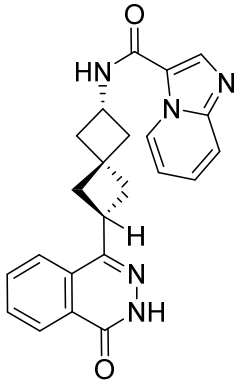
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
313		6-cloro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	450.1	E: 1.99 F: 1.99	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 4H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.26 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H)

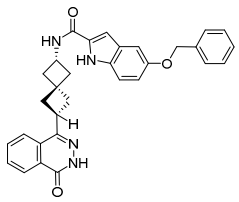
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
314		6-metoxi-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	443.0	E: 1.79 F: 1.79	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

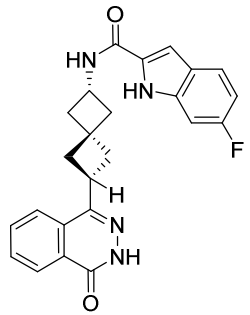
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
315		2-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida	415.2	E: 1.43 F: 1.43	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 4H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 4H), 2.57 (br. s., 1H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H)

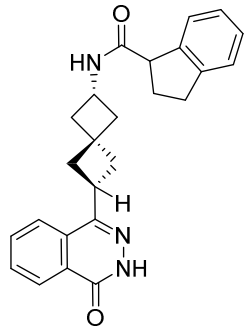
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
316		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida	399.9	E: 1.33 F: 1.33	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 4H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H)

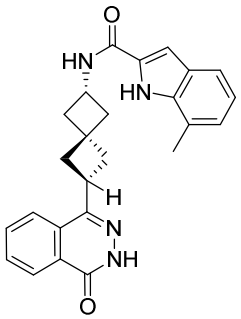
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
317		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	414.0	E: 1.11 F: 1.28	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 3H), 7.95 - 7.76 (m, 4H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H)

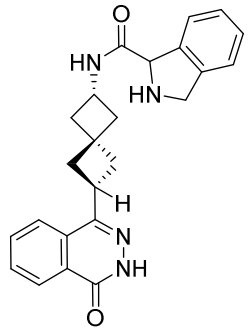
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
318		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	400.0	E: 1.12 F: 1.38	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.54 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.74 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

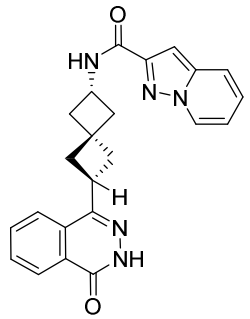
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
319		5-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	505.0	E: 1.99 F: 1.99	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.56 (br. s., 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

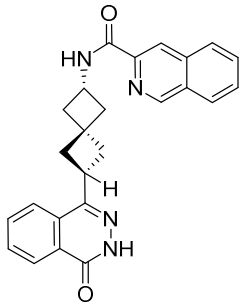
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
320		6-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	416.9	E: 1.70 F: 1.77	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 11.54 (br s, 1H), 8.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 6.90 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.56 (br. s., 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.23 (t, *J*=9.3 Hz, 2H), 2.06 (t, *J*=9.6 Hz, 1H)

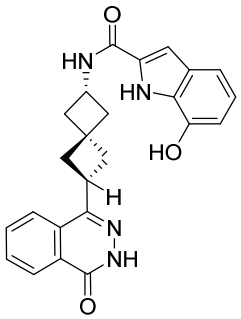
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
321		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carboxamida	400.2	E: 1.62 F: 1.68	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 4H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.86 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.79 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.80 (dt, *J*=15.7, 8.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 1.91 (q, *J*=10.1 Hz, 1H)

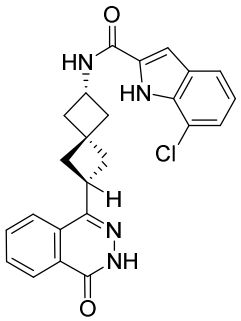
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
322		7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	413.4	E: 1.74 F: 1.78	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.26 (br s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 3H), 7.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.93 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

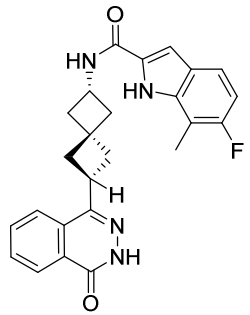
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
323		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-1-carboxamida	401.0	E: 1.24 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.20 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.70 - 4.51 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 2.58 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.28 (br. s., 1H), 2.11 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H)

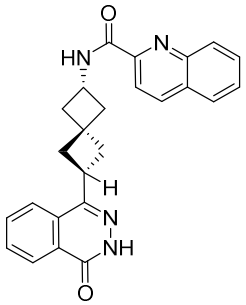
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
325		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida	399.4	E: 1.53 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.76 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H)

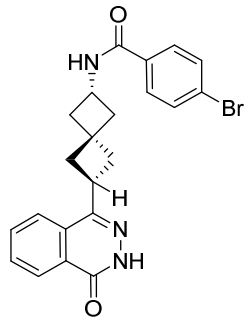
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
326		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoquinolin-3-carboxamida	411.4	E: 1.59 F: 1.78	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 8.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.75 (m, 5H), 4.45 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H)

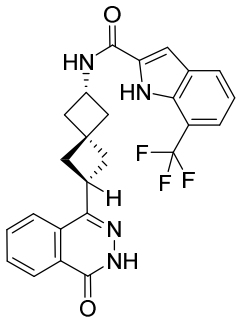
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
327		7-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	415.1	E: 1.38 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 8.59 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 3H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

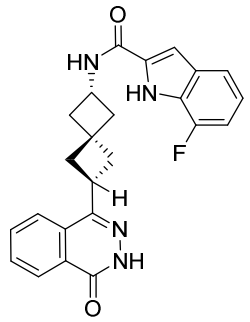
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
328		7-cloro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	433.0	E: 1.73 F: 1.74	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.58 (br. s., 1H), 8.69 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 3H), 7.61 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

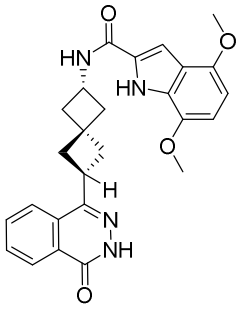
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
329		6-fluoro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	431.1	E: 1.72 F: 1.75	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 11.48 (br s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 3H), 7.45 (dd, *J*=8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

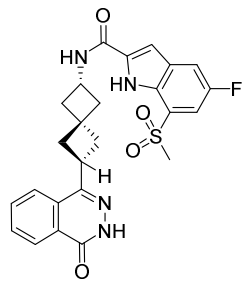
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
330		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)quinolin-2-carboxamida	411.1	E: 1.78 F: 1.86	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 7.72 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.44 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 2H)

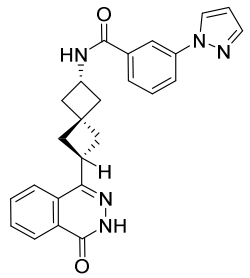
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
331		4-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	438.0/ 440.0	E: 1.70 F: 1.77	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.32 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

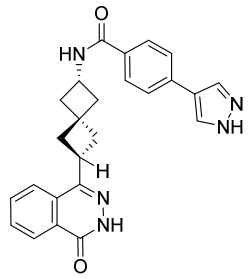
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
332		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida	467.0	E: 1.84 F: 1.84	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H), 8.83 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.79 (m, 4H), 7.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

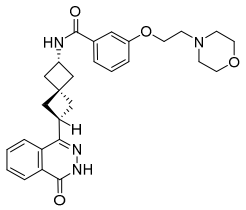
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
333		7-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	417.1	E: 1.61 F: 1.62	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.95 (br. s., 1H), 8.64 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.75 (m, 3H), 7.43 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

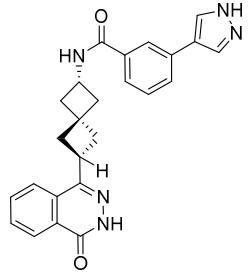
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
334		4.7-dimetoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	459.4	E: 1.66 F: 1.72	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.09 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H)

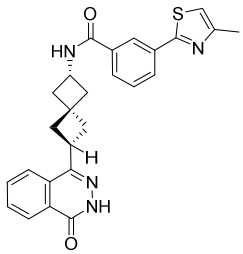
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
335		5-fluoro-7-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	495.0	E: 1.58 F: 1.65	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.00 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H)

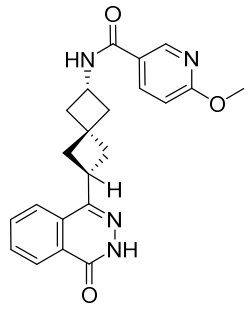
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
336		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida	426.1	E: 1.49 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.80 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

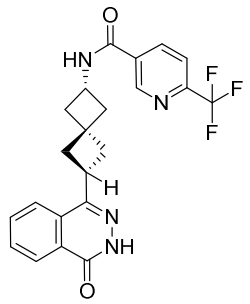
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
337		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	426.1	E: 1.29 F: 1.34	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 2H), 7.94 - 7.78 (m, 5H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

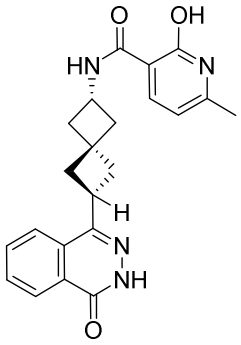
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
338		3-(2-morfolinetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	489.2	E: 1.17 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (br. s., 2H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 3.41 - 2.66 (m, 8H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

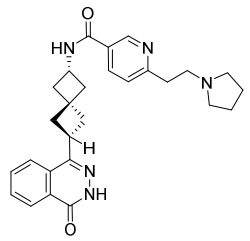
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
339		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	426.1	E: 1.32 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)

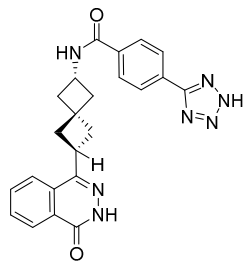
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
340		3-(4-metiltiazol-2-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	457.1	E: 1.64 F: 1.76	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 4H), 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.11 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

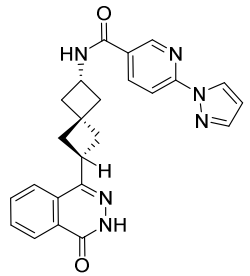
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
341		6-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	391.2	E: 1.35 F: 1.43	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.22 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H)

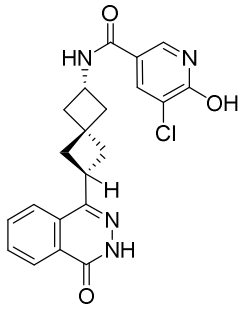
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
342		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida	429.1	E: 1.56 F: 1.62	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.01 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 4.36 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

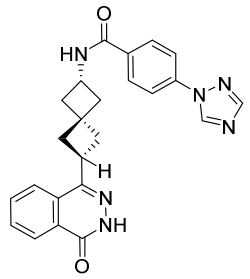
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
343		2-hidroxi-6-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	391.2	E: 1.18 F: 1.23	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 3H), 6.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H)

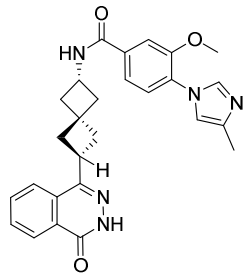
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
344		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida	458.2	E: 1.08 F: 1.12	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 3H), 7.46 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 2H), 3.23 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.24 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.77 (m, 4H).

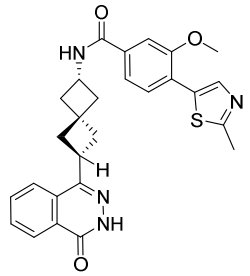
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
345		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzamida	427.9	E: 1.29 F: 1.09	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H)

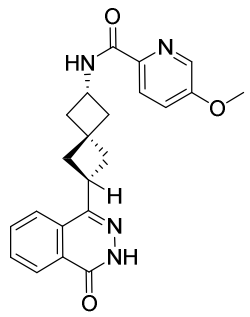
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
346		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida	427.2	E: 1.53 F: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.88 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)

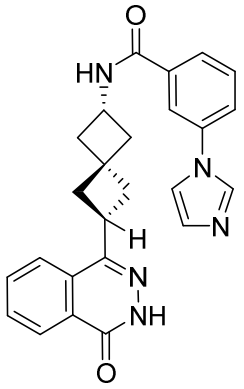
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
347		5-cloro-6-hidroxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	411.1	E: 1.22 F: 1.23	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 4.37 - 4.15 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H)

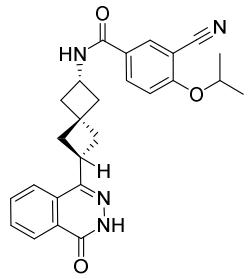
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
348		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-1.2,4-triazol-1-il)benzamida	426.9	E: 1.32 F: 1.34	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.93 - 7.81 (m, 3H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

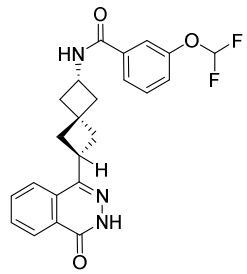
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
349		3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	470.2	E: 1.20 F: 1.48	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.79 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.24 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

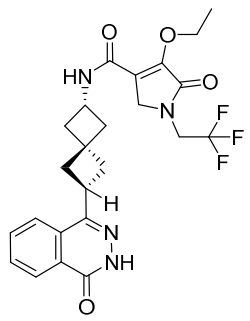
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
350		3-metoxi-4-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	487.1	E: 1.40 F: 1.68	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

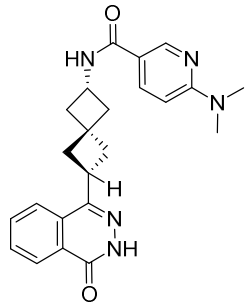
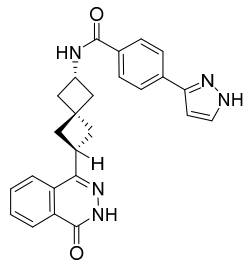
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
351		5-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	390.9	E: 1.53 F: 1.56	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.51 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H)

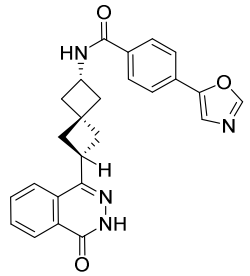
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
352		3-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426.2	E: 1.13 F: 1.38	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 5H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

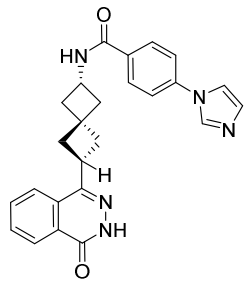
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
353		3-ciano-4-isopropoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	443.1	F: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.34 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.43 - 2.28 (m, 3H), 2.22 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 2.03 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.32 (d, *J*=5.9 Hz, 6H)

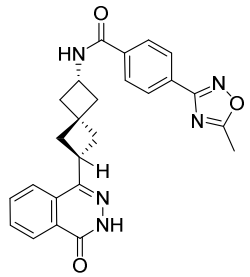
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
354		3-(difluorometoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426.0	F: 1.52	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 3H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.52 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=74.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

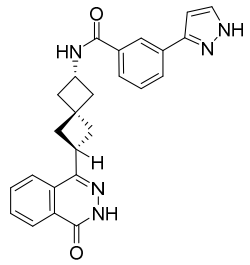
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
355		4-etoxi-5-oxo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2.5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida	490.8	F: 1.56	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 4H), 4.49 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.88 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.22 (br. s., 1H), 2.15 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.28 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)

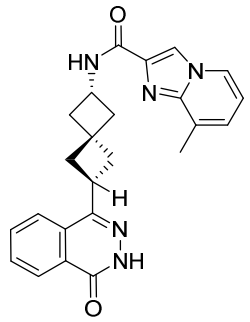
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
356		6-(dimetilamino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	404.1	E: 1.25	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.78 (m, 4H), 6.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)
357		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-3-il)benzamida	426.4	E: 1.31 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.68 (m, 8H), 6.80 (s, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.78 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

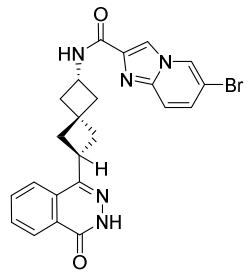
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
358		4-(oxazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	427.1	E: 1.40 F: 1.47	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.76 (m, 8H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

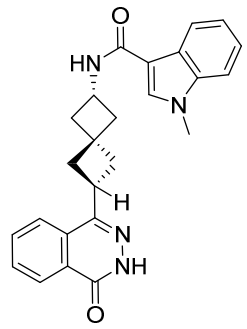
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
359		4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426.1	E: 1.08 F: 1.35	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.95 - 7.81 (m, 4H), 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

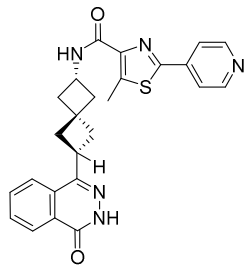
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
360		4-(5-metil-1.2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	442.2	E: 1.52 F: 1.58	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H)

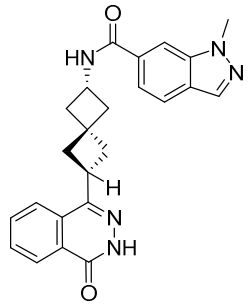
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
361		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)benzamida	426.1	E: 1.34 F: 1.43	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.00 - 7.69 (m, 6H), 7.48 (br. s., 1H), 6.77 (s, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.10 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

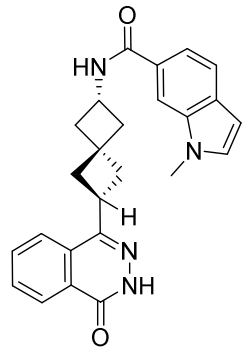
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
362		8-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	414.2	E: 1.11 F: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.13 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.87 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 2H)

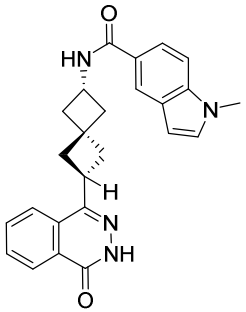
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
363		6-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	477.9	E: 1.32 F: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.57 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.36 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 2H)

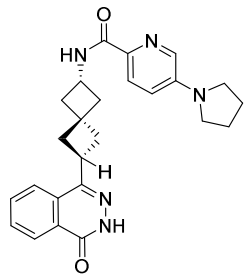
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
364		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxamida	413.2	E: 1.62 F: 1.63	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.78 (m, 3H), 7.47 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

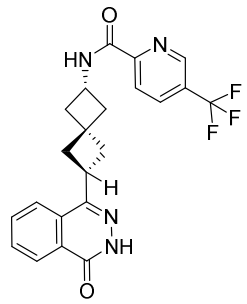
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
365		5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida	458.2	E: 1.22 F: 1.69	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 8.60 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.94 - 7.79 (m, 3H), 4.37 (sxt, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 2H)

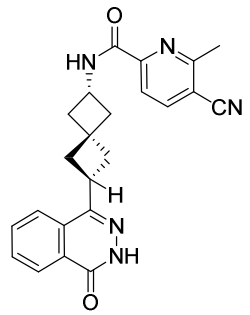
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
366		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida	414.3	E: 1.40	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 4H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 (t, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.57 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.10 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

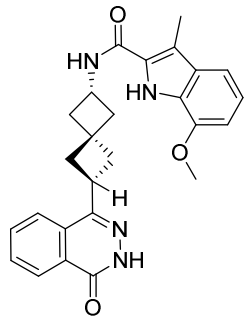
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
367		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-6-carboxamida	413.3	E: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.46 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.46 (br. s., 1H), 4.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H)

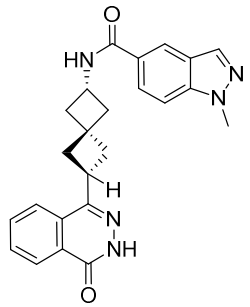
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
368		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-5-carboxamida	413.3	E: 1.55	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H)

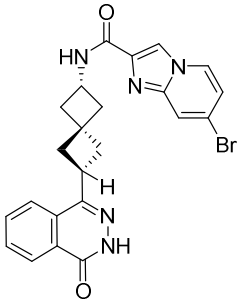
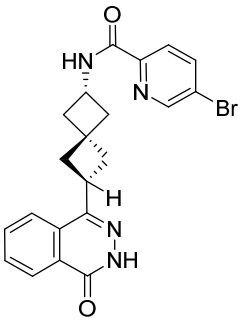
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
369		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(pirrolidin-1-il)picolinamida	430.1	E: 1.44 F: 1.89	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.64 (m, 5H), 6.95 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 4H), 2.57 (br. s., 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.19 (br. s., 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.97 (br. s., 4H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
370		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(trifluorometil)picolinamida	429.0	E: 1.88 F: 1.89	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.10 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.58 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 2H)

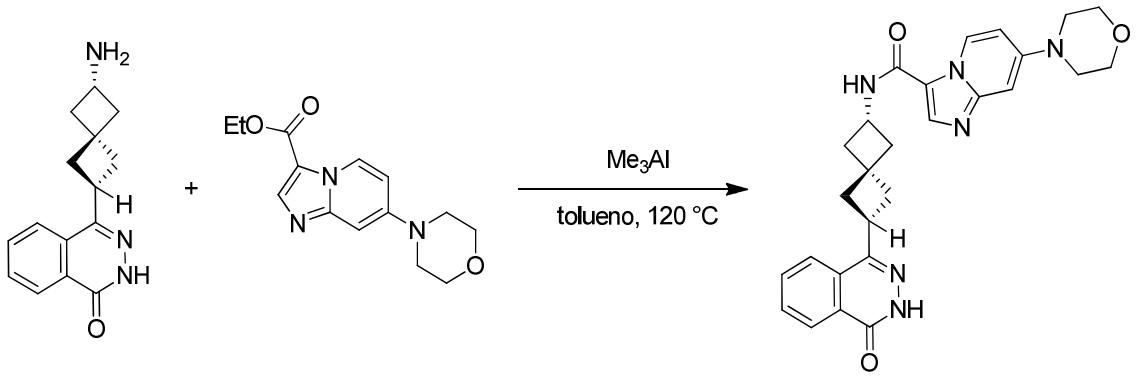
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
371		5-ciano-6-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	400.3	E: 1.67 F: 1.69	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.13 (m, 2H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
372		7-metoxi-3-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	443.1	E: 1.81 F: 1.84	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.16 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.49 (br. s., 3H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.29 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.17 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.00 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
373		1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida	414.1	E: 1.46 F: 1.42	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.67 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
374		7-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	478.1	E: 1.38 F: 1.59	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.88 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.57 (br. s., 2H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H)
375		5-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	438.9	E: 1.78 F: 1.82	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.24 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.99 - 7.78 (m, 4H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 2H)

Ejemplo 376: 7-morfolin-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, sal de TFA

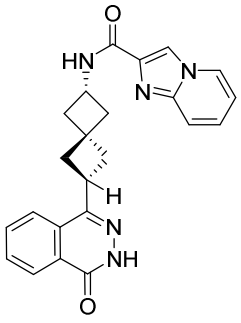


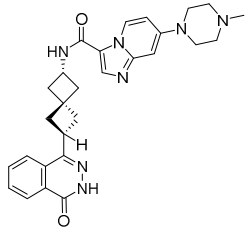
A una solución de Intermediario 2 (21 mg, 0.082 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó Me_3Al (solución en tolueno 2 M, 0.12 ml, 0.25 mmol) por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se agregó Intermediario 114 (23 mg, 0.082 mmol). La reacción se agitó en N_2 a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregaron cuidadosamente TFA y MeOH para inactivar la reacción. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 376 (24 mg, 47%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 3H), 7.38 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=7.9

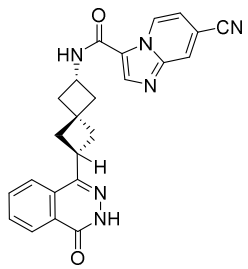
Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 485.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 4.34 min (Método A), 6.61 min (Método B).

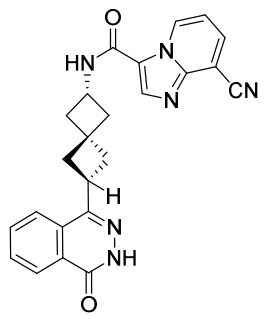
Ejemplos en la Tabla 22 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 376 mediante la reacción de Intermediario 2 con los ésteres adecuados.

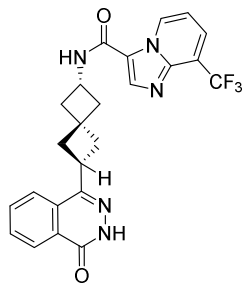
Tabla 22

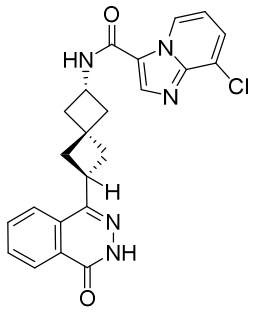
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
377		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	400.1	E: 1.06 F: 1.38	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.97 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.56 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 4H), 2.23 - 2.08 (m, 2H)

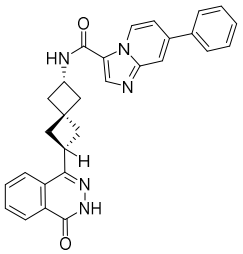
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
378		7-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida)	498.1	E: 1.06 F: 1.35	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 - 7.77 (m, 3H), 7.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.00 (m, 4H), 2.75 - 2.55 (m, 6H), 2.45 - 2.31 (m, 6H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

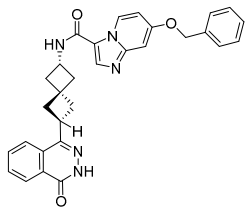
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
379		7-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	425.1	E: 1.41 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 3H), 7.40 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)

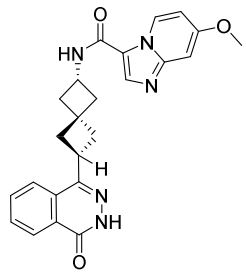
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
380		8-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	425.0	E: 1.45 F: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.68 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.26 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.58 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H)

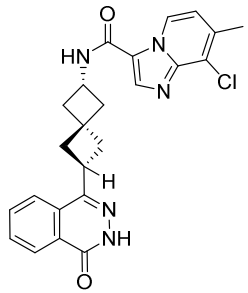
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
381		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	468.0	E: 1.58 F: 1.73	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.67 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 7.25 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H)

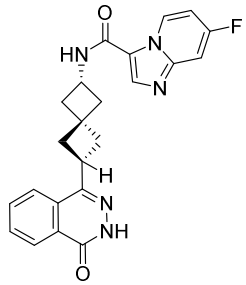
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
382		8-cloro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	434.0	E: 1.36 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 3H), 7.65 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.58 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

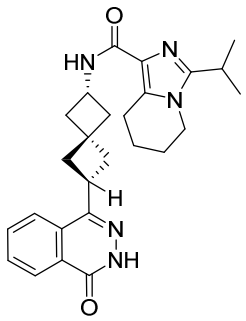
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
383		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	476.0	E: 1.54 F: 1.91	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 5H), 7.61 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.41 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

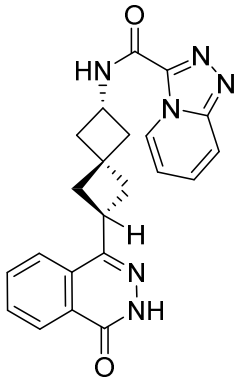
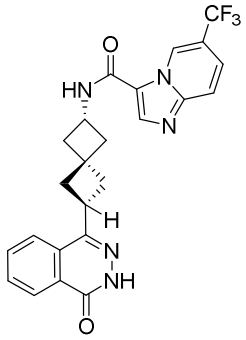
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
384		7-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	506.1	E: 1.62 F: 1.94	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.35 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.63 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
385		7-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	430.0	E: 1.32 F: 1.58	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.25 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
386		8-cloro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	448.2	E: 1.44 F: 1.77	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

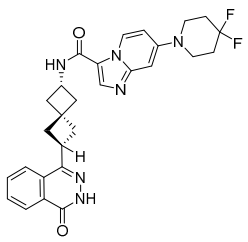
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
387		7-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	418.0	E: 1.20 F: 1.83	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.47 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.56 (dd, *J*=9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

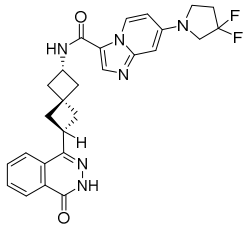
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
388		3-isopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida	446.0	E: 1.27 F: 1.71	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.92 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=4.3 Hz, 2H), 1.70 (br. s., 2H), 1.22 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)

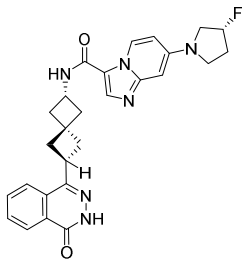
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
389		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	401.2	E: 1.33 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.19 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)
390		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	468.0	E: 1.54 F: 1.78	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.81 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 4H), 7.71 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.39 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

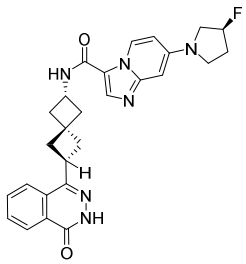
Los ejemplos en la Tabla 23 se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 1. El Intermediario 2 se acopló con los intermediarios de ácidos adecuados. Pueden usarse varios reactivos de acoplamiento además del descrito en en Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

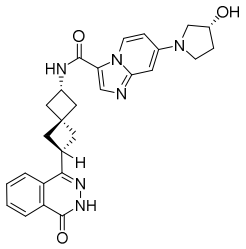
Tabla 23

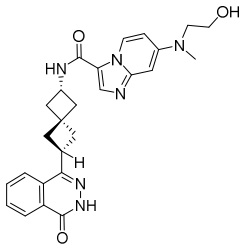
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
391		7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	519.2	A: 5.23 B: 7.75	(400MHz, CD_3OD) δ 9.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 3H), 7.34 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.45 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.96 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 5H)

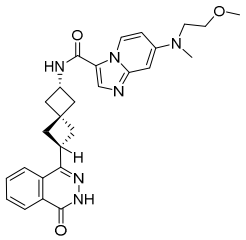
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
392		7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	505.1	E: 1.38 F: 1.62	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.97 (t, *J*=12.9 Hz, 2H), 3.90 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.71 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=10.2 Hz, 1H)

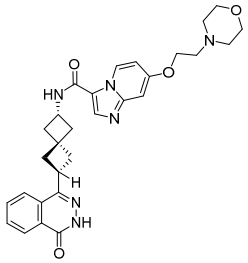
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
393		7-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	487.1	E: 1.33 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.58 - 5.38 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 1H)

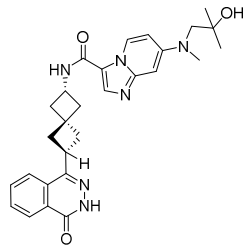
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
394		7-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	487.1	E: 1.33 F: 1.51	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.18 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 6.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.60 - 5.37 (m, 1H), 4.36 (q, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.31 - 2.14 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H)

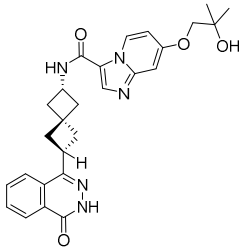
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
395		7-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	485.1	E: 1.20 F: 1.34	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.15 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.42 (br. s., 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 3H), 3.20 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.92 (d, *J*=11.6 Hz, 1H)

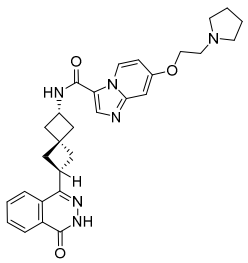
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
396		7-((2-hidroxietil)(metil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	473.1	E: 1.19 F: 1.32	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.15 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 2H), 7.99 - 7.73 (m, 3H), 7.05 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.60 (br. s., 2H), 3.56 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H)

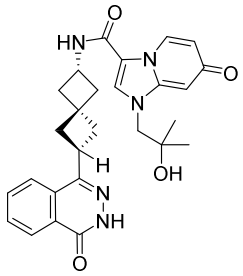
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
397		7-((2-metoxietil)(metil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	487.1	E: 1.32 F: 1.47	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.86 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 3.55 (br. s., 2H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (br. s., 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

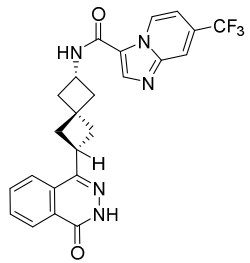
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
398		7-(2-morfolinetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	529.0	E: 1.09 F: 1.42	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.27 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.10 (br. s., 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.24 (br. s., 2H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 4H), 3.01 - 2.54 (m, 8H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

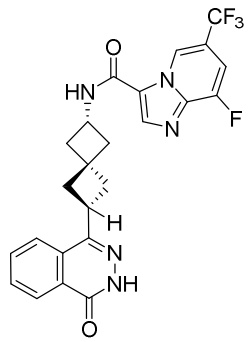
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
399		7-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	501.1	A: 4.44 B: 6.46	(400MHz, CD_3OD) δ 9.22 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 3H), 7.26 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.44 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.95 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.27 (dd, *J*=10.8, 9.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J*=11.2, 9.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H)

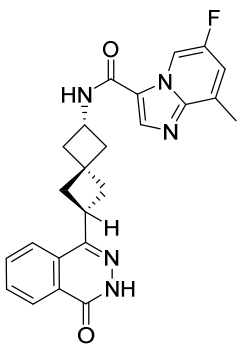
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
400		7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	488.1	A: 4.29 B: 6.22	(400MHz, CD_3OD) δ 9.54 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.47 (quin, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.96 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.29 (dd, *J*=10.8, 9.0 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J*=11.2, 9.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H)

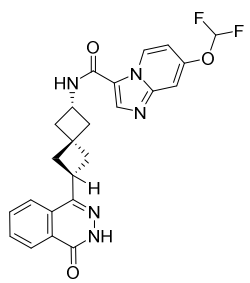
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
401		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	513.1	E: 1.11 F: 1.26	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.08 (br. s., 1H), 6.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.91 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.34 (br. s., 4H), 2.91 (br. s., 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 4H)

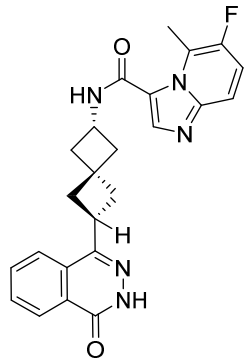
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
402		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	488.1	A: 4.39 B: 6.30	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 9.06 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.6, 2.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (ddd, *J*=10.9, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 6H)

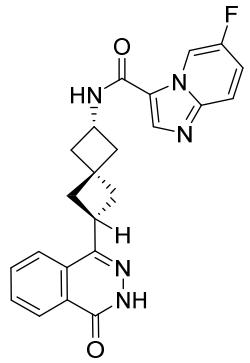
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
403		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	468.0	E: 1.53 F: 1.77	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.61 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H)

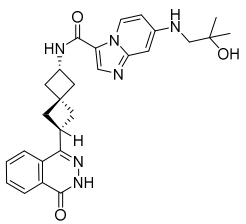
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
404		8-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	486.0	E: 1.80 F: 1.87	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.90 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 4H), 4.39 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H)

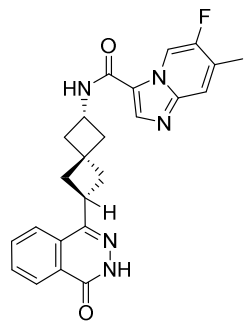
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
405		6-fluoro-8-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	432.0	E: 1.32 F: 1.67	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.65 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 3H), 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H)

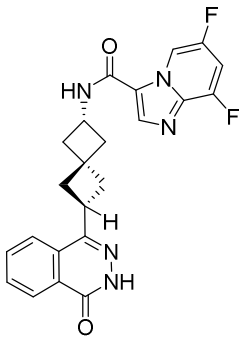
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
406		7-(difluorometoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	466.0	E: 1.33 F: 1.63	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (t, *J*=73.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H)

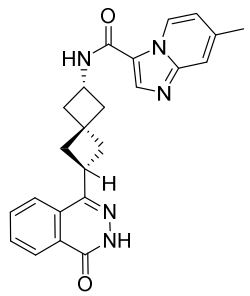
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
407		6-fluoro-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	432.0	E: 1.23 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (dd, *J*=9.6, 5.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)

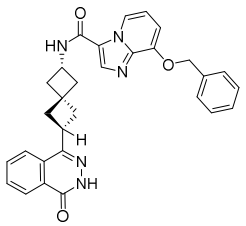
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
408		6-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	418.0	E: 1.27 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.47 (dd, *J*=4.9, 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 3H), 7.78 (dd, *J*=9.9, 5.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 4.39 (sxt, *J*=8.1 Hz , 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)

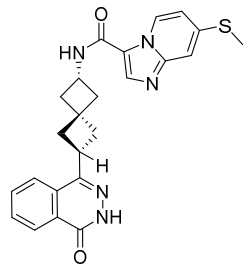
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
409		7-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,	487.1	E: 1.26 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.10 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 4.33 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.11 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.18 (s, 6H)

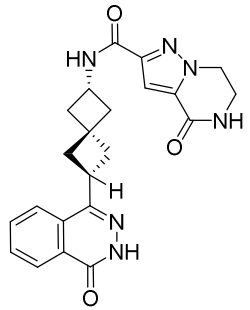
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
410		6-fluoro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	432.0	E: 1.38 F: 1.67	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.40 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

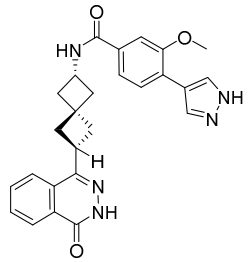
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
411		6,8-difluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	436.0	E: 1.58 F: 1.64	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.36 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, *J*=9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

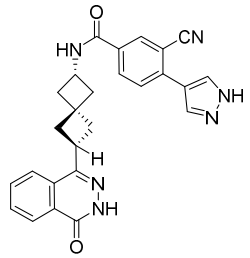
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
412		7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	414.0	E: 1.32 F: 1.58	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.31 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

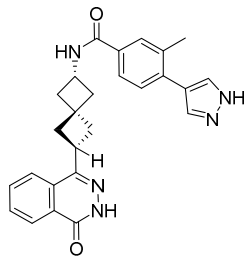
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
413		8-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	506.3	E: 1.40 F: 1.78	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 2H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.51 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.64 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

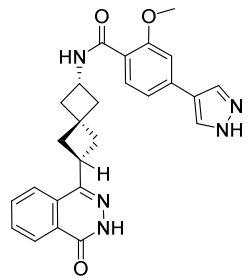
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
414		7-(metiltio)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	446.3	E: 1.23 F: 1.49	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.25 (br. s., 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.56 (br. s., 3H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.24 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.05 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

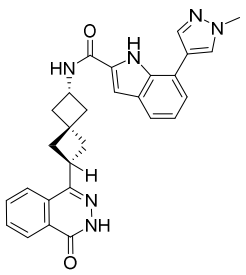
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
415		4-oxo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxamida	419.4	E: 1.10 F: 1.11	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 3H), 3.88 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H)

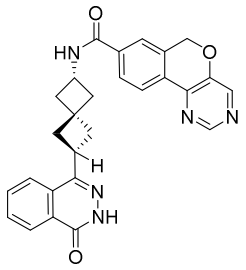
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
416		3-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	455.9	E: 1.37 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

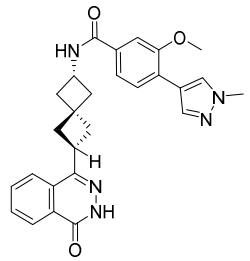
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
417		3-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	451.1	E: 1.28 F: 1.31	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.44 - 8.04 (br. s, 2H), 7.97 - 7.78 (m, 4H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.25 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

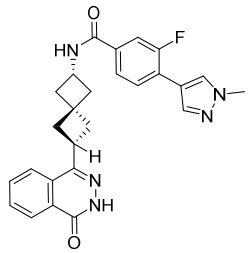
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
418		3-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	440.1	E: 1.27 F: 1.31	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.94 - 7.76 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

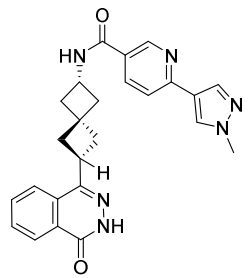
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
419		2-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida	456.0	F: 1.25	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 2H), 7.96 - 7.81 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.25 (br. s., 1H), 2.18 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.01 (t, *J*=9.7 Hz, 1H)

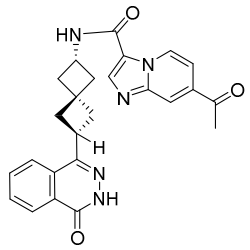
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
420		7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida	479.2	E: 1.52 F: 1.51	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.71 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.35 - 8.16 (m, 2H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

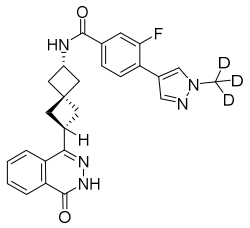
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
421		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6H-isocromen[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida	466.2	E: 1.41 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

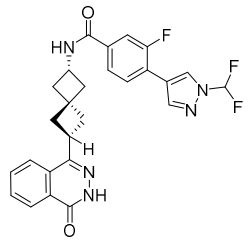
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
422		3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	470.2	E: 1.44 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 3H), 7.67 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

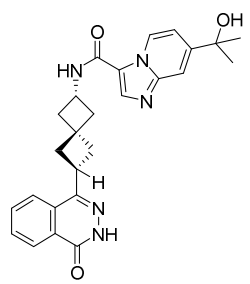
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
423		3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	458.0	E: 1.55 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 4.34 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

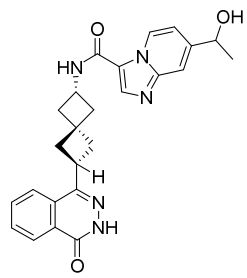
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
425		6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	441.0	E: 1.20 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (br. s., 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.25 (t, *J*=9.3 Hz, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

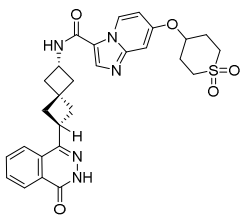
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
426		7-acetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	442.0	E: 1.27 F: 1.48	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.27 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 2.10 (t, *J*=9.8 Hz, 1H)

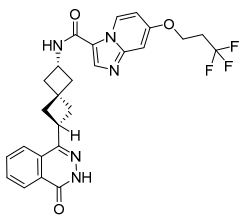
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
427		3-fluoro-4-(1-d3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	461.1	E: 1.55 F: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 4.34 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

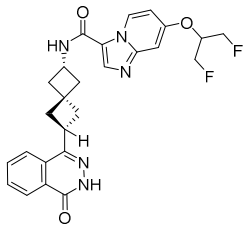
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
428		4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	494.3	E: 1.79 F: 1.79	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.72 (m, 7H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)

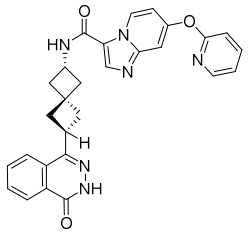
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
429		7-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	458.1	E: 1.27 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.38 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.57 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H)

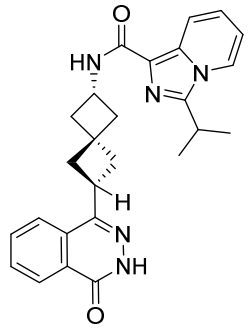
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
430		7-(1-hidroxietil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	444.0	E: 1.18 F: 1.70	(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.36 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)

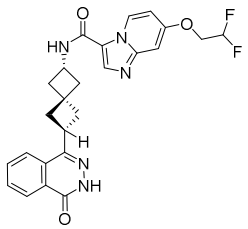
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
431		7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	548.1	E: 1.43 F: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 3H), 7.24 (br. s., 1H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.22 (br. s., 4H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.24 (d, *J*=8.2 Hz, 6H), 2.06 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)

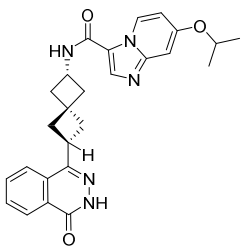
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
432		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	512.4	A: 5.53 B: 8.11	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.90 (qt, *J*=11.3, 5.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H)

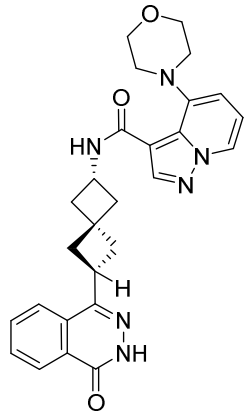
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
433		7-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	494.0	E: 1.54 F: 1.74	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.66 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H)

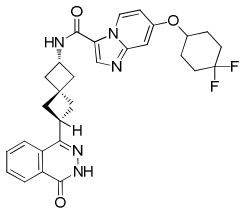
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
434		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	493.0	E: 1.22 F: 1.49	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.97 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.52 (br. s., 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
435		3-isopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida	442.0	E: 1.84 F: 1.97	(500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.05 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 2.58 (br. s., 2H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.20 (br. s., 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)

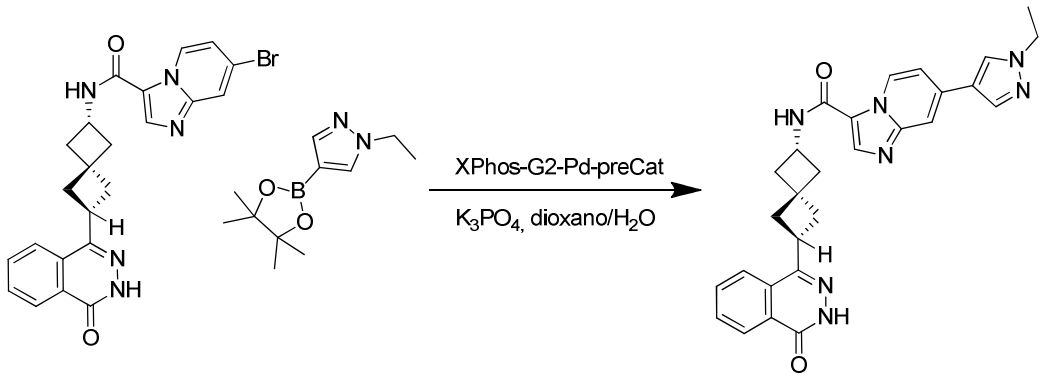
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
436		7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	480.1	E: 1.56 F: 1.79	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.25 (br. s., 2H), 7.98 - 7.77 (m, 3H), 7.20 (br. s., 1H), 6.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.43 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=13.9 Hz, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.90 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.57 (br. s., 1H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
437		7-isopropoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	458.3	E: 1.36 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J*=12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
438		4-morfolin-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida	485.2	E: 1.23 F: 1.41	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=4.0 Hz, 4H), 2.96 (br. s., 4H), 2.71 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.59 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 4H), 2.06 (t, *J*=9.9 Hz, 1H).

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
471		7-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA	534.4	A: 5.67 B: 8.51	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 3H), 7.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.8, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 2H)

Ejemplo 439: 7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, sal de TFA

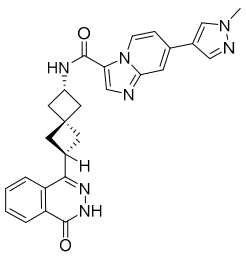
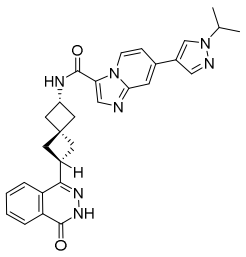


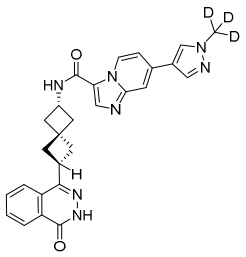
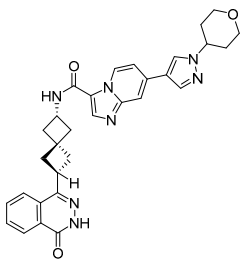
A una solución de Ejemplo 363 (10 mg, 0.021 mmol) en dioxano (1 ml) se agregaron 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9.3 mg, 0.042 mmol), K_3PO_4 (13.3 mg, 0.063 mmol), agua (0.2 ml) y XPhos-Pd-G2 (1.6 mg, 2.1 µmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo Ejemplo 439 (7.9 mg, 62%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H),

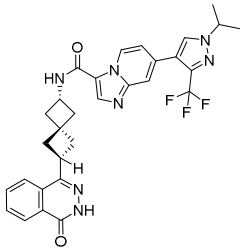
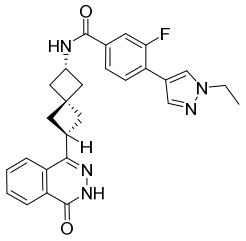
2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.58 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.42 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). LC-MS(ESI) *m/z*: 494.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.42 min (Método E), 1.63 min (Método F).

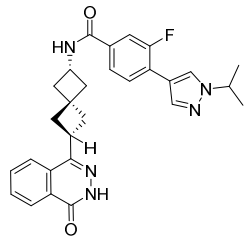
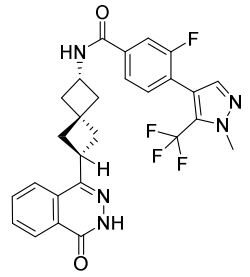
Los ejemplos en la Tabla 24 se prepararon de acuerdo con un procedimiento de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyara similar al descrito en Ejemplo 439 usando los haluros y ácidos borónicos o ésteres adecuados. También pueden usarse otros catalizadores de paladio y ligandos adecuados.

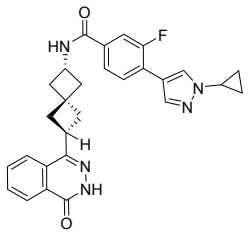
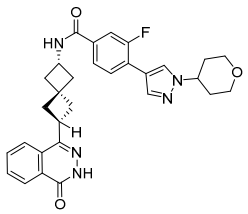
Tabla 24

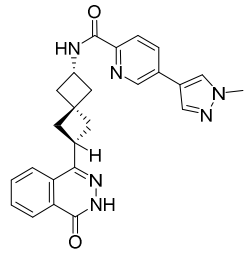
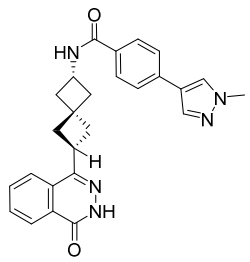
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
440		7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	480.3	E: 1.10 F: 1.12	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.38 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 4H), 7.39 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (br. s., 1H), 2.58 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)
441		7-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	508.1	E: 1.51 F: 1.72	(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 4H), 7.41 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.54 (dt, *J*=13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.48 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)

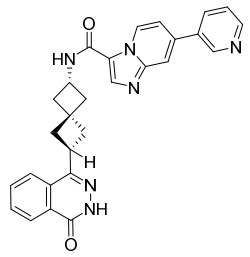
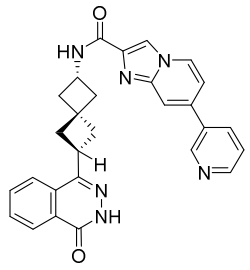
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
442		7-(1-(metil-d3)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	483.1	E: 1.38 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)
443		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	550.1	E: 1.43 F: 1.63	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 7.40 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.97 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.65 (br. s., 1H), 2.58 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 5H)

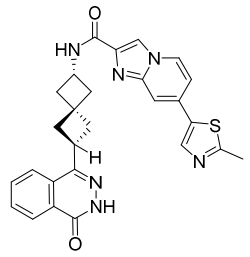
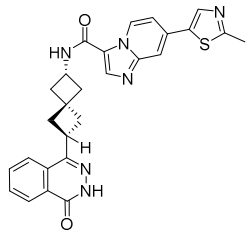
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
444		7-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	576.1	E: 1.76 F: 2.03	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.45 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J*=13.4, 6.6 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.91 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.50 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)
445		4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	472.1	E: 1.72 F: 1.77	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.32 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.19 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.90 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
446		3-fluoro-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	486.1	E: 1.62 F: 1.87	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 4H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 4.56 (dt, *J*=13.2, 6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)
447		3-fluoro-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	526.1	E: 1.84 F: 2.15	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 3H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.26 (t, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.09 (t, *J*=9.9 Hz, 1H)

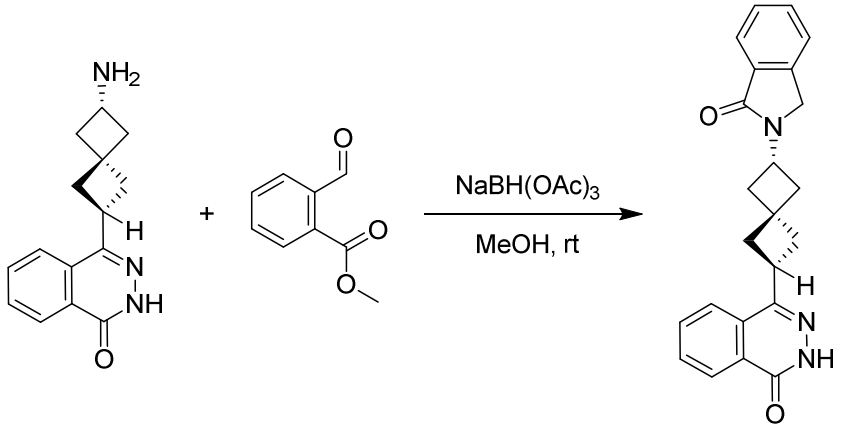
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
448		4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	484.1	E: 1.76 F: 1.82	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 4.34 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, *J*=8.5, 8.5 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, *J*=5.5 Hz, 2H)
449		3-fluoro-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)benzamida	528.0	E: 1.64 F: 1.98	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.93 - 7.79 (m, 4H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=10.7 Hz, 2H), 3.90 (br. s., 2H), 3.49 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 2H), 2.39 (d, *J*=13.7 Hz, 3H), 2.24 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.09 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.00 (br. s., 4H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
450		5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	441.0	E: 1.45 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.58 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 2H)
451		4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	440.3	E: 1.38 F: 1.33	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=10.0 Hz, 1H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
452		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	477.1	E: 1.39 F: 1.71	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.09 (t, *J*=10.1 Hz, 1H)
453		*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	477.0	E: 1.40 F: 1.68	(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.97 - 3.81 (m, *J*=8.4, 8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, RT (min.)	RMN-^{1}H (δ RMN)
454		7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida	497.2	E: 1.22 F: 1.45	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 4.38 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 5H), 2.21 - 2.16 (m, 1H)
455		7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida	497.3	A: 4.78 B: 6.80	(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.61 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.92 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H)

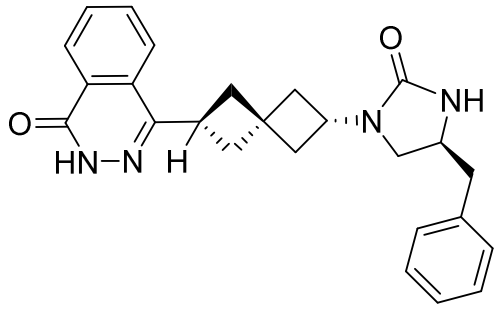
Ejemplo 457: 4-((*aR*)-6-(1-oxoisoindolin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



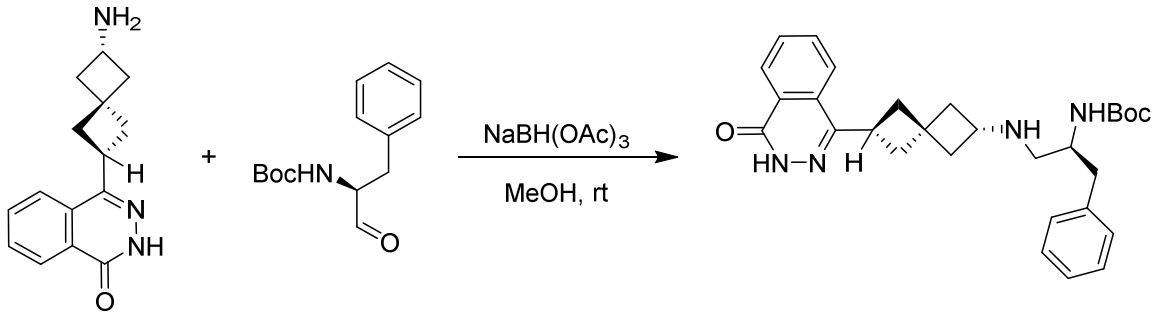
A una solución de Intermediario 2 (15 mg, 0.051 mmol) en MeOH (1 ml) se agregaron 2-formilbenzoato de metilo (25 mg, 0.15 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (33 mg, 0.15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 1 h. Se calentó a 50 °C durante 1 h más. La reacción se inactivó al agregar una gota de TFA, y luego se diluyó con DMF. La purificación mediante cromatografía de fase inversa proporcionó Ejemplo 457 (4.0 mg, 21%). LC-MS(ESI) *m/z*: 372.0 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 3H), 7.66 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.69 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=4.7 Hz, 1H). HPLC analítica RT = 1.45 min (Método E), 1.46 min (Método F).

Ejemplo 458: 4-((*aR*)-6-((*S*)-4-bencil-2-

oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



Ejemplo 458A: ((*S*)-1-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de *terc-butilo*



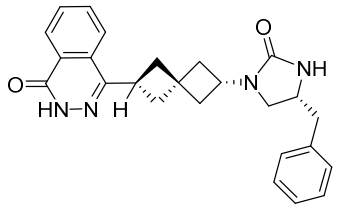
A una solución de Intermediario 2 (20 mg, 0.069 mmol) en MeOH (1 ml) se agregaron (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc-butilo* (18.8 mg, 0.075 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (44 mg, 0.21 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó para obtener un sólido blanco de producto crudo, que se usó en la siguiente etapa. LC-MS(ESI) *m/z*: 489.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 458:



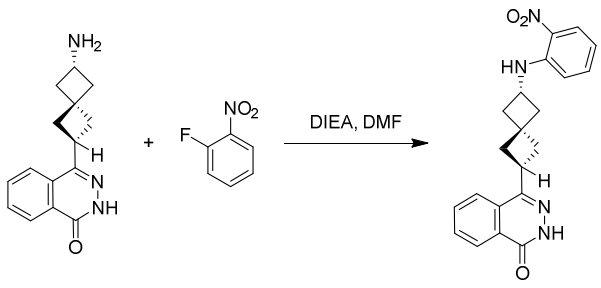
A una solución de Ejemplo 458A (33.7 mg, 0.069 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1.0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el solvente se eliminó. Al residuo se agregaron DMF (1 ml), DIEA (0.1 ml) y luego CDI (11 mg, 0.069 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 60 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de fase inversa proporcionó Ejemplo 458 (2.2 mg, 8%). LC-MS(ESI) *m/z*: 415.3 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=7.4 Hz, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.10 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.30 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.04 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H). HPLC analítica RT = 1.68 min (Método E).

Ejemplo 459: 4-((*aR*)-6-((*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



Ejemplo 459 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 458, reemplazando (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc-butilo* por (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc-butilo*. LC-MS(ESI) *m/z*: 415.1 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=7.3 Hz, 4H), 4.17 - 4.06 (m, *J*=8.1, 8.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.81 (dd, *J*=13.4, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 4H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.99 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.86 (br. s., 1H). HPLC analítica RT = 1.69 min (Método E), 1.74 min (Método F).

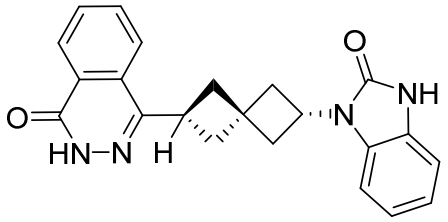
Ejemplo 460: 4-((*aR*)-6-((2-nitrofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



A una solución de Intermediario 2 (20 mg,

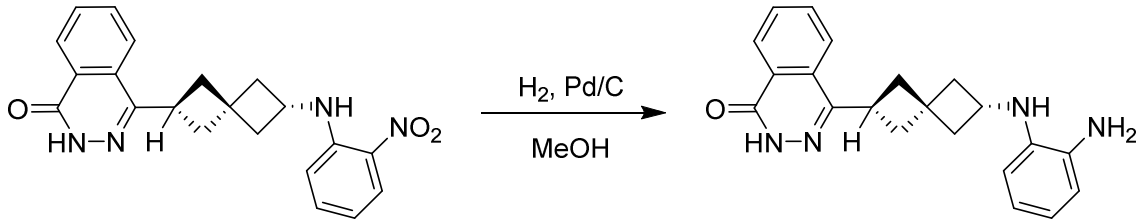
0.069 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron 1-fluoro-2-nitrobenceno (11 mg, 0.075 mmol) y DIEA (0.060 ml, 0.34 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a 50 °C durante 3 h. El solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo Ejemplo 460 (24 mg, 91%) como un sólido amarillo. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.07 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (td, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J*=11.1, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.19 (dd, *J*=10.8, 7.9 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J*=11.1, 7.8 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 377.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 9.71 min (Método A), 10.64 min (Método B).

Ejemplo 461: 4-((*aR*)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



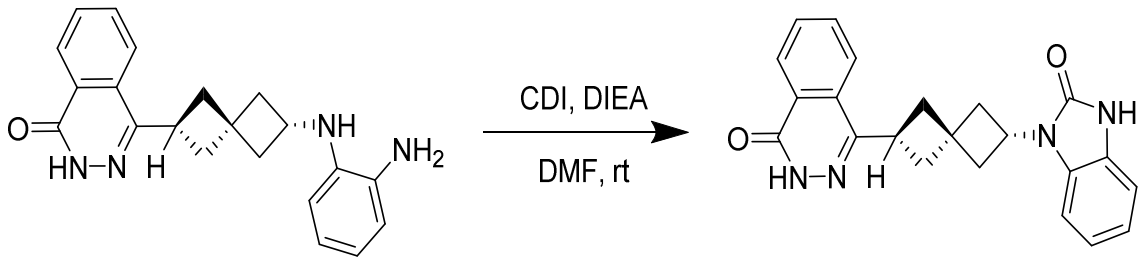
Ejemplo 461A: 4-((*aR*)-6-((2-

aminofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



A un matraz que contenía Ejemplo 460 (22 mg, 0.058 mmol) se agregó una cantidad catalítica de 10% Pd/C y MeOH (5 ml). La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró, y el solvente se eliminó del filtrado para obtener un sólido blanco (19.5 mg, 96%). LC-MS(ESI) *m/z*: 347.1 $[M+H]^+$.

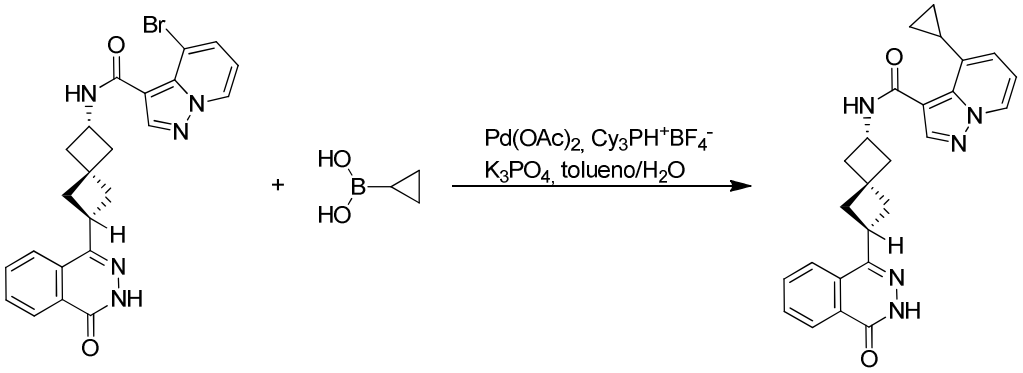
Ejemplo 461:



A una solución de Ejemplo 461A (19 mg, 0.055 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron CDI (8.9 mg, 0.055 mmol) y DIEA (0.03 ml, 0.17 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación mediante cromatografía de fase inversa proporcionó Ejemplo 461 (7.4 mg, 36%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 4.73 (quin, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01 -

3.85 (m, 1H), 2.98 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 2.81 (t, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 373.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.55 min (Método E), 1.52 min (Método F).

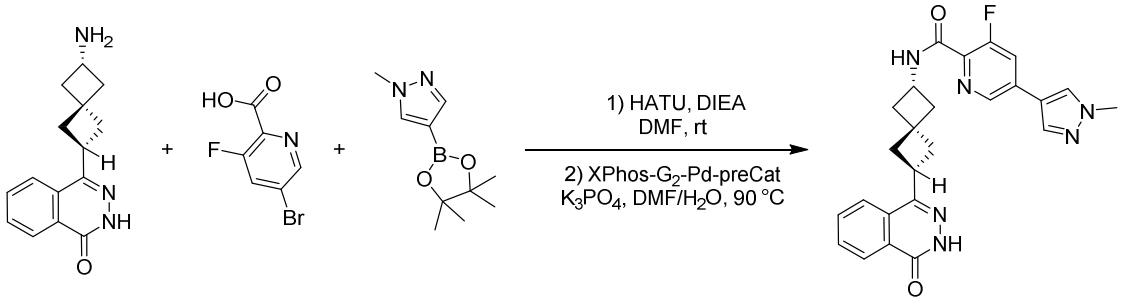
Ejemplo 462: 4-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Un vial cargado con Ejemplo 304 (15 mg, 0.031 mmol), ácido ciclopropilborónico (10.8 mg, 0.13 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.70 mg, 3.1 µmol) y K_3PO_4 (20 mg, 0.094 mmol) se desgasificó y se purgó con argón, y luego se agregaron tolueno (2.0 ml) y H_2O (0.2 ml). La mezcla se volvió a desgasificar, y luego se agregó tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2.3 mg, 6.3 µmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó en un vial sellado a 100 °C durante 3 h. El solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase inversa proporcionó Ejemplo 462 (2.2 mg, 15%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz,

1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 - 7.75 (m, 3H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.32 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.89 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.01 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 0.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 0.67 (d, *J*=4.5 Hz, 2H). LC-MS(ESI) *m/z*: 440.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.42 min (Método F).

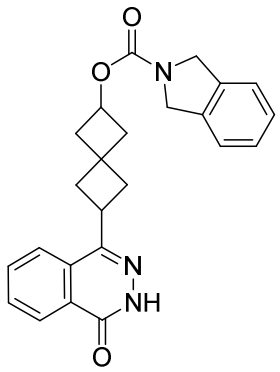
Ejemplo 463: 3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida



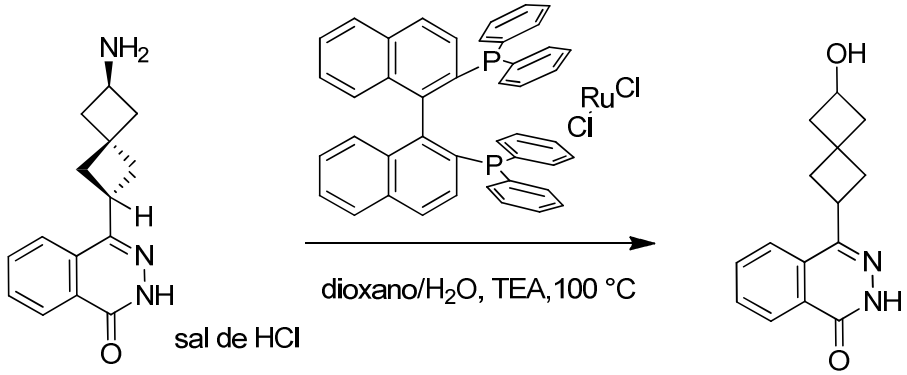
A una solución de Intermediario 2 (20 mg, 0.078 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico (17.2 mg, 0.078 mmol), HATU (32.8 mg, 0.086 mmol) y DIEA (0.068 ml, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 1 h. A la reacción se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (24.5 mg, 0.12 mmol), K_3PO_4 (50 mg, 0.24 mmol), agua (0.2 ml) y precatalizador XPhos- G2-Pd (6.2 mg, 7.8 µmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo

Ejemplo 463 (7.4 mg, 21%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (br. s., 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 459.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.44 min (Método E), 1.48 min (Método F).

Ejemplo 464: 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-yl isoindolin-2-carboxilato



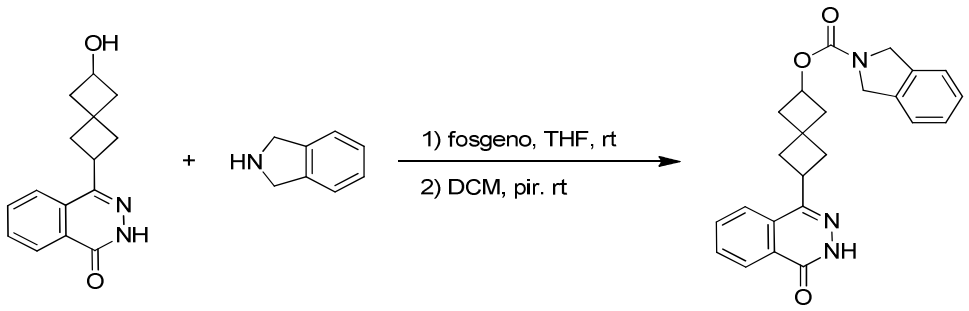
Ejemplo 464A: 4-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona



A una solución de Intermediario 2 (50 mg, 0.17

mmol) en dioxano (1 ml) y H_2O (1 ml) se agregaron dicloro[(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil]rutenio(II) (6.8 mg, 8.6 µmol) y TEA (1 gota) a temperatura ambiente. La reacción se calentó en un vial sellado a 120 °C durante 12 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el Ejemplo 464A (10 mg, 23%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.13 (quin, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.80 (quin, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.25 (dt, *J*=11.7, 6.1 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J*=11.0, 7.7 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J*=11.4, 7.7 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 257.0 $[M+H]^+$.

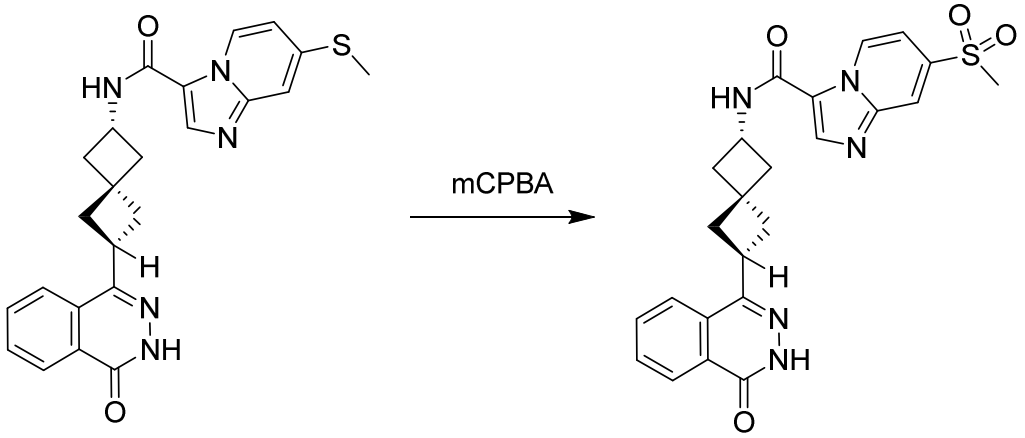
Ejemplo 464:



A una solución de Ejemplo 464A (10 mg, 0.039 mmol) en THF (2 ml) se agregó fosgeno (129 mg, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó. Al residuo se agregaron DCM (2 ml), isoindolina (14 mg, 0.12 mmol) y TEA a 0 °C. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente

durante 2 h. El solvente se eliminó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el Ejemplo 464 (2.5 mg, 16%) como un sólido de color tostado claro. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 4.96 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.96 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 4H), 2.42 (dt, *J*=11.9, 5.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J*=11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J*=11.8, 7.4 Hz, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 402.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 8.75 min (Método A), 9.65 min (Método B).

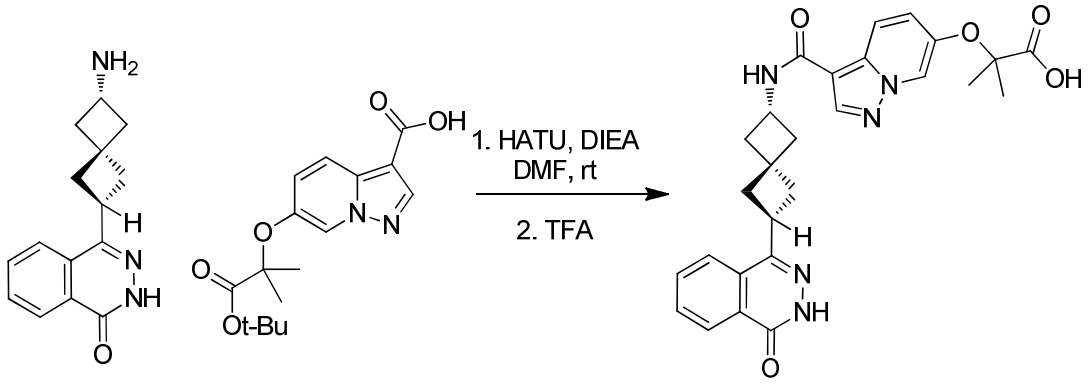
Ejemplo 465: 7-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A una solución de Ejemplo 414 (15 mg, 0.027 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron mCPBA (23 mg, 0.13 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía de fase inversa

proporcionó Ejemplo 465 (3.1 mg, 18%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.61 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.87 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.30 - 8.16 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (br. s., 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H). LC-MS(ESI) *m/z*: 478.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.18 min (Método E), 1.23 min (Método F).

Ejemplo 469: ácido 2-metil-2-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propanoico

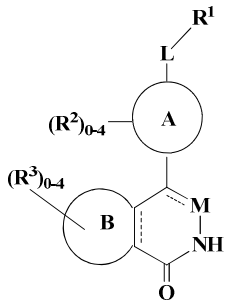


A una suspensión de Intermediario 77 (17.3 mg, 0.054 mmol) e Intermediario 2, HCl (13.7 mg, 0.047 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron HATU (19.6 mg, 0.052 mmol) y DIEA (0.025 ml, 0.141 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O (2X) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en TFA (1 ml) con una

gota de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, luego se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 469 (24 mg, 100% de rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=14.2, 7.8 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.86 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.00 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H); LC-MS(ESI) *m/z*: 424.4 $[M+H]^+$. HPLC analítica RT = 1.48 min (Método E), 1.163 min (Método F).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque:

El anillo A es un carbociclo espiro bicíclico de 5 a 9 elementos;

El anillo B se selecciona de carbociclo C_{5-6} y heterociclo de 5 a 6 elementos;

----- es un enlace opcional;

M está ausente o se selecciona de N y CR^{10};

L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$,

-NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), -SO_2NH_2, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), -SO_2NH_2, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar uno de 4 a 15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-7}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, -

$NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)$heterociclo, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n-C(O)O$-carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$alquilo, $-(CH_2)_n$ SO_2carbociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), -

$(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-

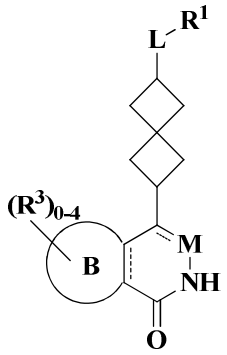
heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C1-4, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

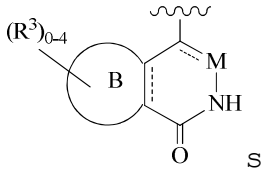
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la Fórmula (II):

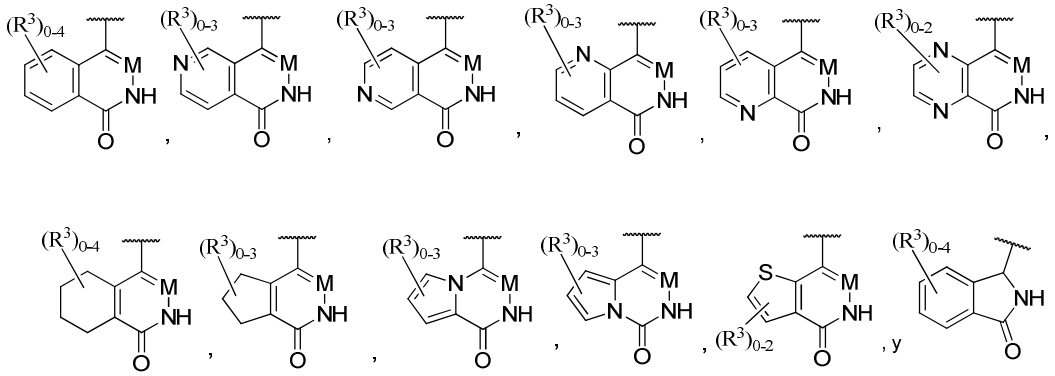


(II)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:



se selecciona de



;

M se selecciona de N y CR^{10};

L se selecciona de $-(CR^4R^4)_{0-1}-$, $-(CR^4R^4)_{0-1}C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NR^6C(O)-$ y $-NR^6-$;

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_n$carbociclo C_{3-10} y $-(CR^4R^4)_n$-heterociclo de 4 a 15 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$; en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

R^2, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C1-4), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde

el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO$(alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$(alquilo C_{1-4}), $-CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^4, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH$(alquilo C_{1-4}), $-N$(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, CH_2NH_2, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CH_2O(alquilo C_{1-4}), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(alquilo C_{1-4}), un carbociclo y un heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, y se sustituye con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que

comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxilo, un carbociclo y un heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)carbociclo, $-(CH_2)_n$-C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)Oalquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-C(O)alquilo C_{1-4}, $\sim(CH_2)_n$-C(O)O-carbociclo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$alquilo, $-(CH_2)_n$ SO_2carbociclo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

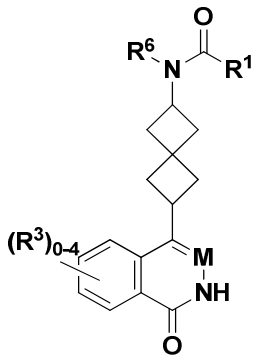
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente

de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (III):



(III)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^1 se selecciona de NR^5R^5, OR^5, -$(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 elementos, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7.

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente

de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN y $-NH_2$;

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_p$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, $-NHCO$-carbociclo, $-NHCO$-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que

comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$alquilo C_{1-4}, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-$ heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

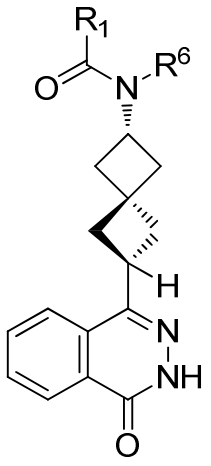
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C1-4), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

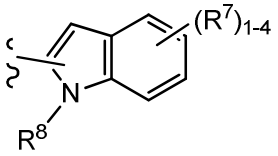
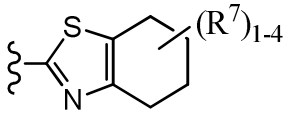
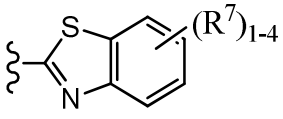
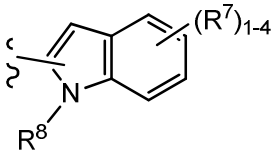
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

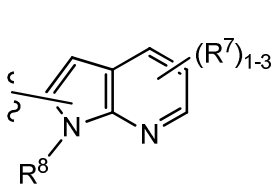
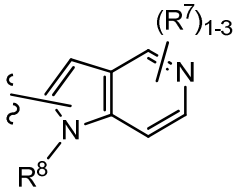
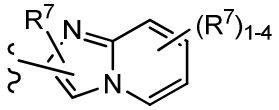
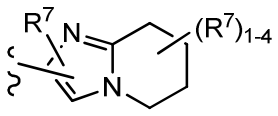
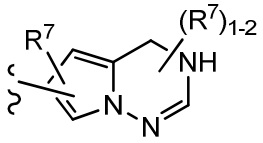
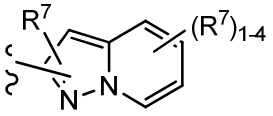
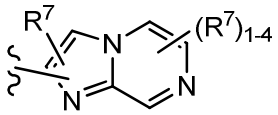
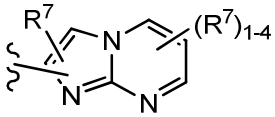
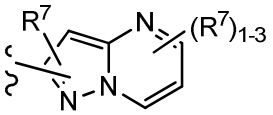
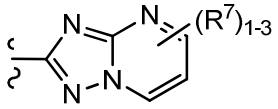
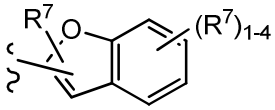
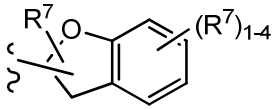
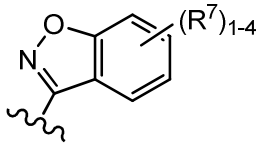
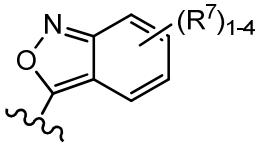
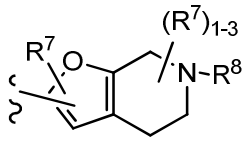
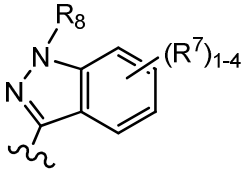
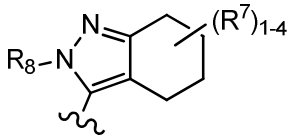
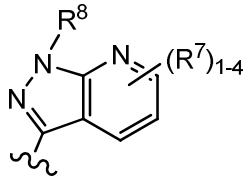
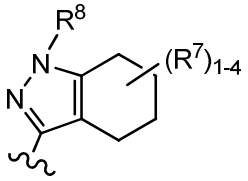
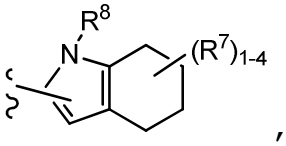
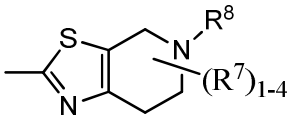
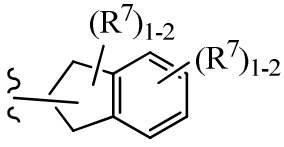
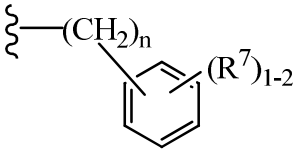
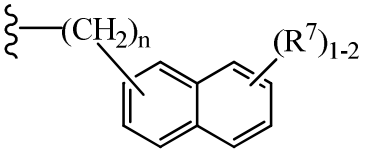
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque tiene la Fórmula (IV):

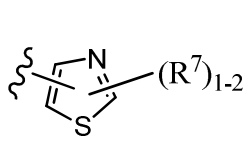
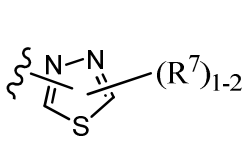
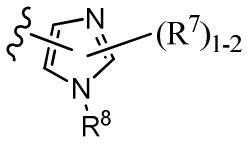
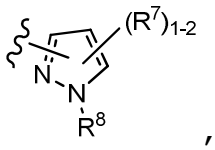


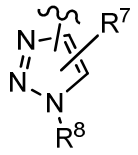
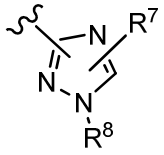
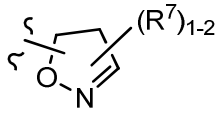
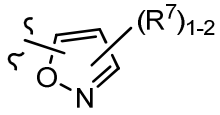
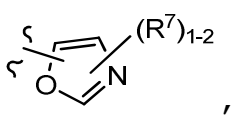
(IV)

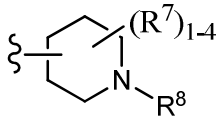
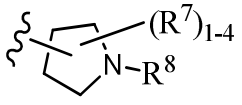
o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
25

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 y  ;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo,

C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_n$NHCO(alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_n$heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

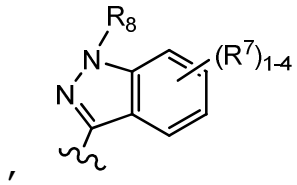
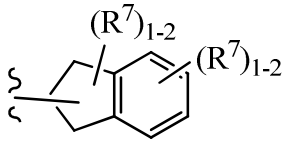
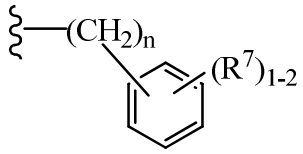
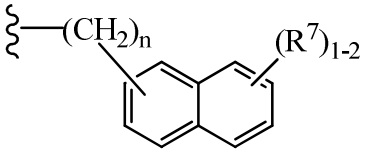
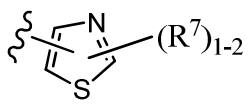
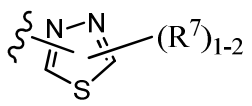
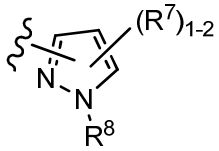
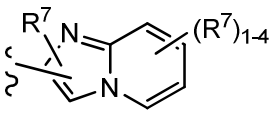
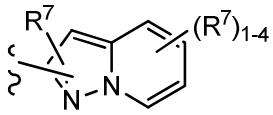
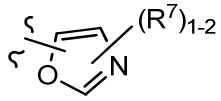
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4- a 10- elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b; y

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-

N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo C_{1-4})$_2$ y -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}).

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque:

R^1 se selecciona de

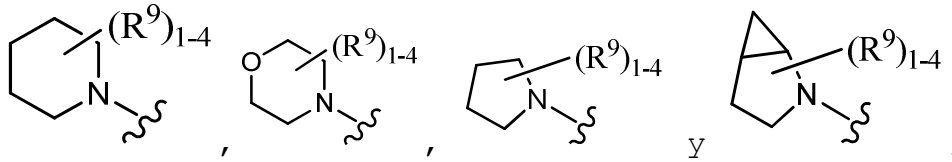









y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, -NR^8R^8, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo

y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de:



;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, OH, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CH_2)_nNR^aR^a$ y un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}) y alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}); y

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N (alquilo $C_{1-4})_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$ y -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}).

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque:

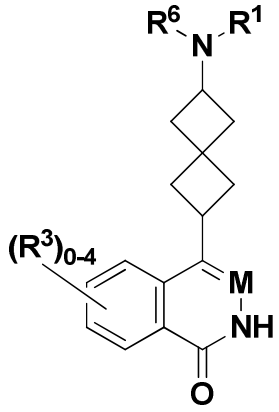
R^1 es NR^5R^5;

R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, CN, OH, CF_3 y $-NR^8R^8$; y

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C1-4.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (V):



(V)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^1 es un heterociclo de 5 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^6, en cada caso, se selecciona independientemente

de H y alquilo C1-4;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C1-4), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCO(alquilo C1-4), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C1-4), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C1-4), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C1-4), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C1-4)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C1-4), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C1-4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-4), $-SO_2N$(alquilo C1-4)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C1-4), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C1-4, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, CH_2OH, CO(alquilo C1-4), CO_2H, CO_2(alquilo C1-4), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C1-4), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y -

$(CR^{10}R^{10})_n$- heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C1-4;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C1-4, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C1-4), $COCF_3$, CO_2(alquilo C1-4), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C1-4-CO_2(alquilo C1-4), alquilen C1-4-CO_2(alquilo C1-4), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo C1-4)$_2$, CO(alquilo C1-4), CO(haloalquilo C1-4), CO_2(alquilo C1-4), $CONH_2$, -CONH(alquilo C1-4), -CON(alquilo C1-4)$_2$, -CONH-alquilen C1-4-O(alquilo C1-4), -CONH-alquilen C1-4-N(alquilo C1-4)$_2$, -CONH-alquilen C1-4-N(alquilo C1-4)$_2$, -alquilen C1-4-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2$(alquilo C1-4), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C3-6, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C1-4), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del

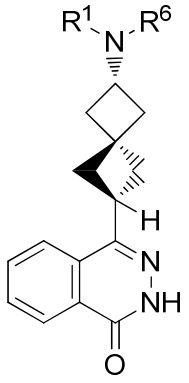
anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C1-4, NH_2, NH(alquilo C1-4), $N(\text{alquilo C1-4})_2$, alcoxi C1-4 y -NHCO(alquilo C1-4), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C1-4), O y $S(O)_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

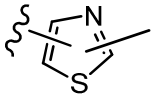
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

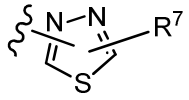
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (VI):



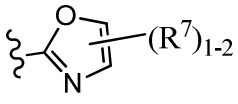
(VI)

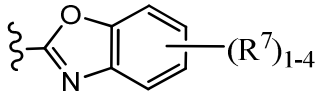
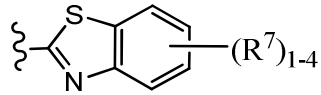
o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

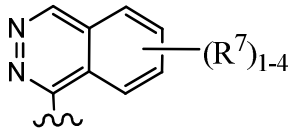
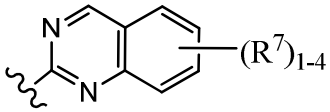
R^1 se selecciona de 

, 

,


,

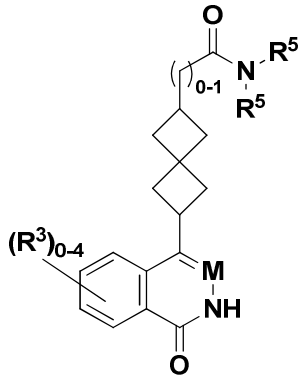

, 
,


y 
;

R^6 es H; y

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, $-(CH_2)_n-$carbociclo y $-(CH_2)_n-$heterociclo, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (VII):


(VII)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

M se selecciona de N y CR^{10};

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^6R^6)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CR^6R^6)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo,

C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ C(O)NR^aR^a, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$- heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}),

CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

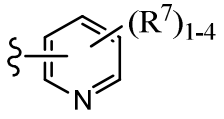
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

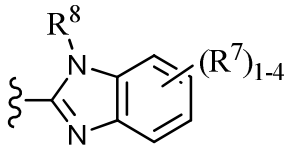
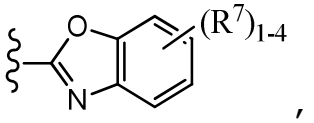
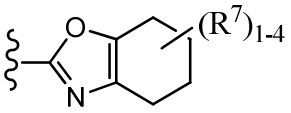
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

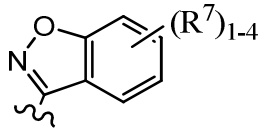
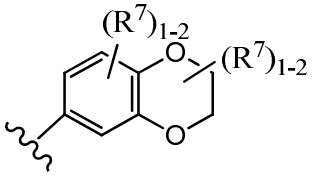
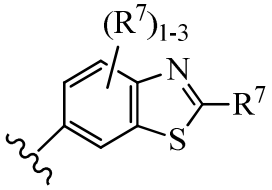
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

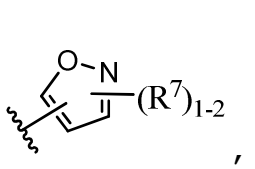
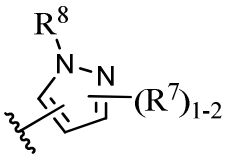
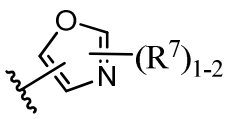
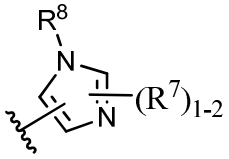
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque:

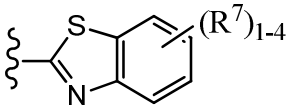
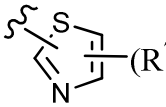
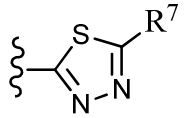
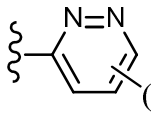
M es N;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10}, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos seleccionados de  ,

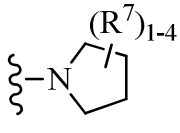
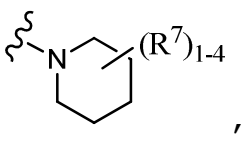
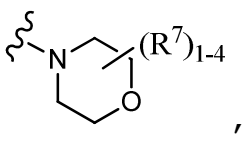
 ,  ,  ,

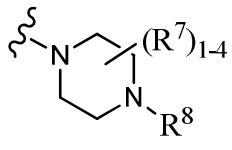
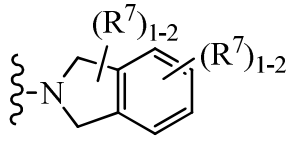
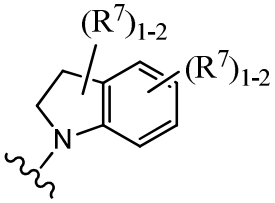
 ,  ,  ,

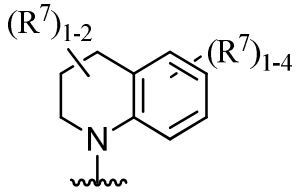
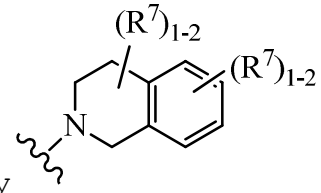
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  ; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo se sustituyen con 1-4 R^7;

alternativamente, R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de:

 ,  ,  ,

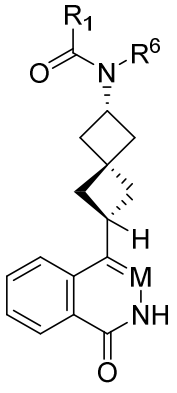

,

,

,


y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, $-(CH_2)_n-$carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9.

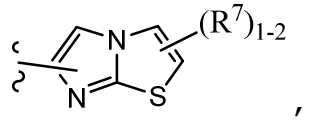
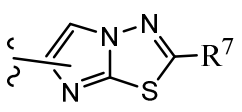
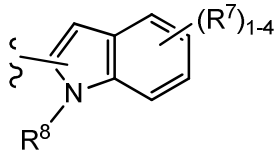
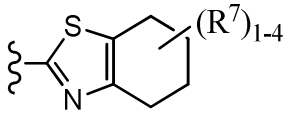
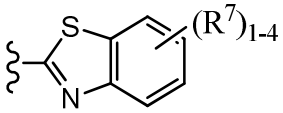
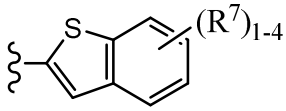
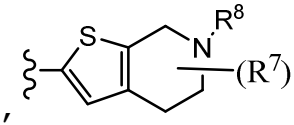
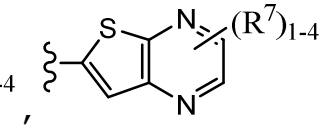
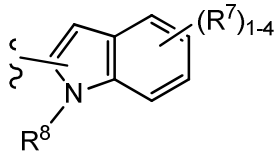
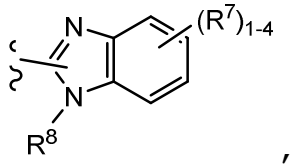
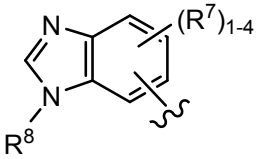
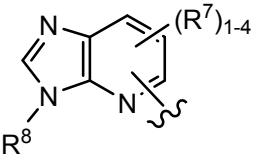
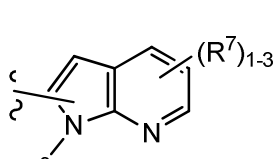
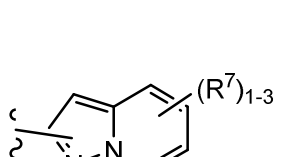
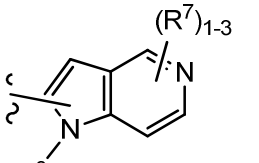
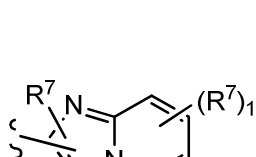
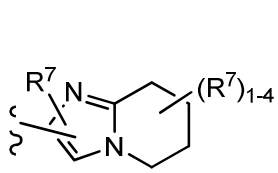
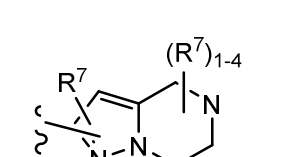
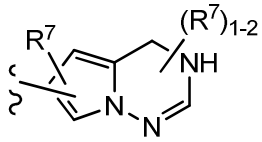
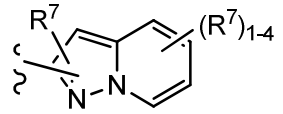
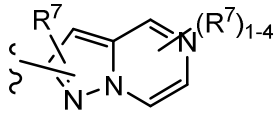
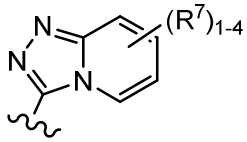
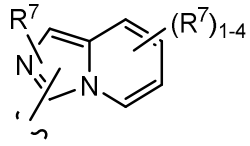
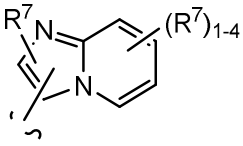
R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NH_2$ y heterociclo de 4 a 10 elementos.

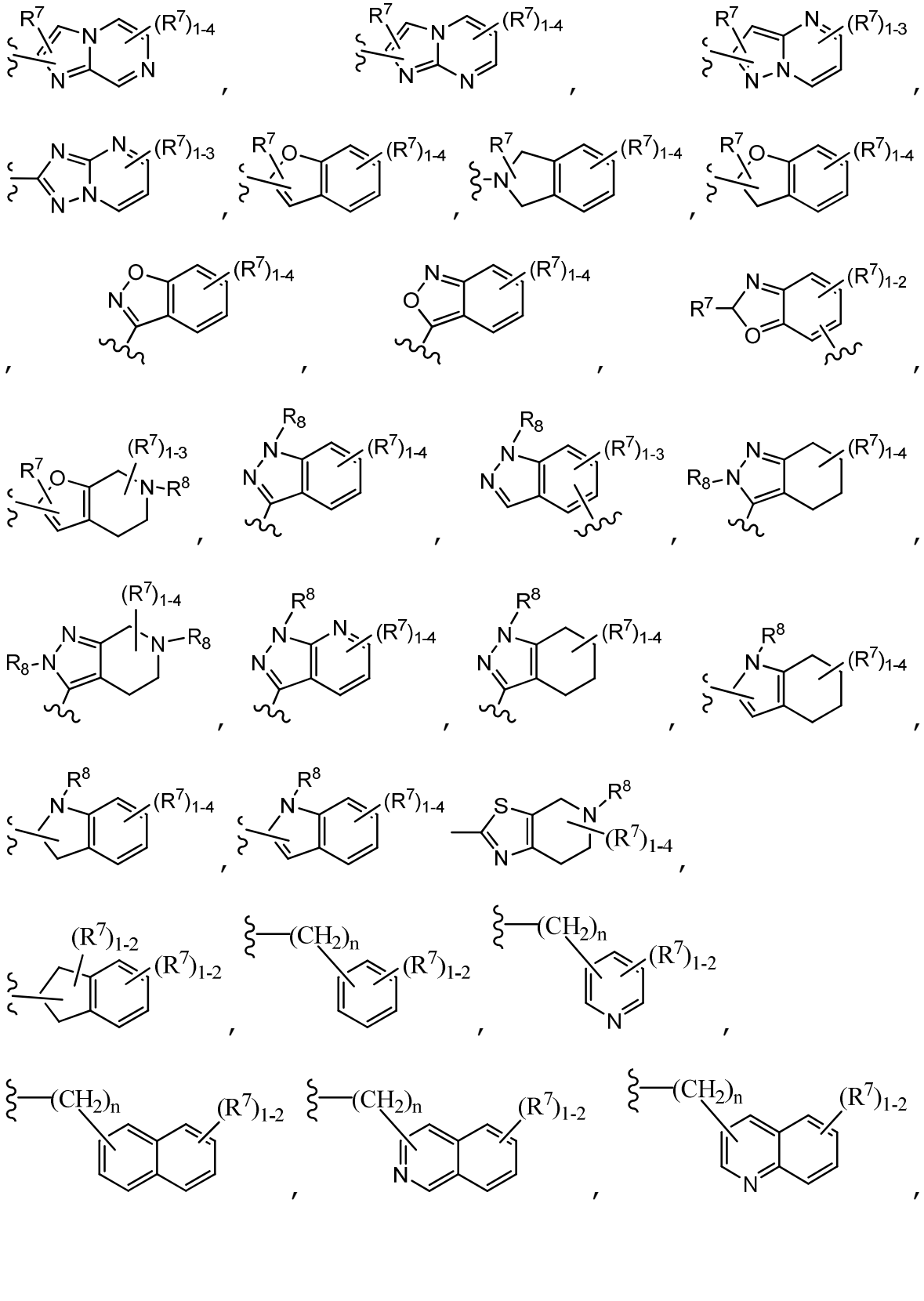
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la Fórmula (VIII):

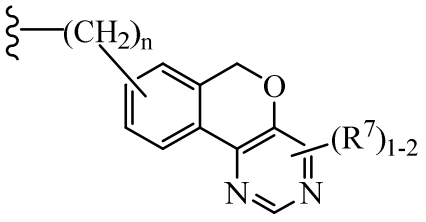
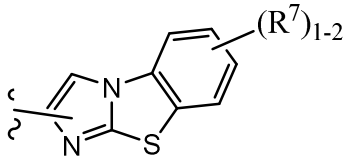
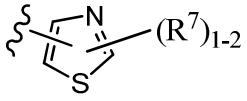
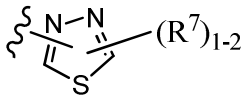
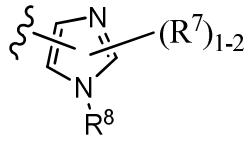
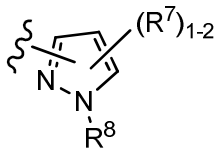
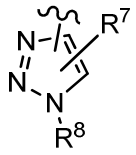
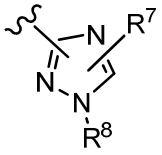
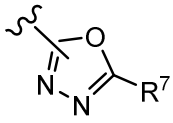
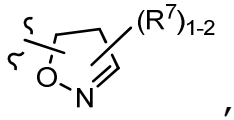
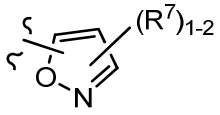
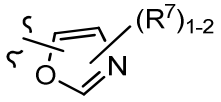
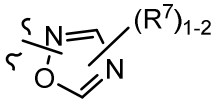
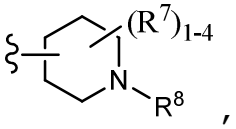
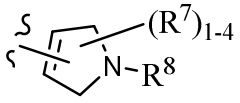
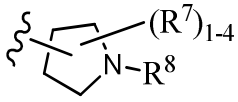

(VIII)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

M se selecciona de N y CH;

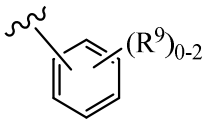
R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

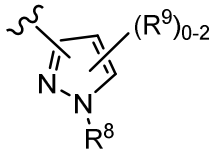
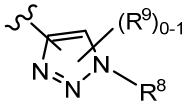
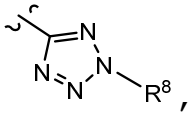


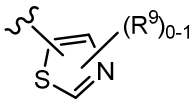
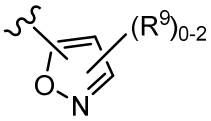
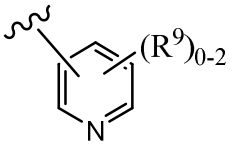
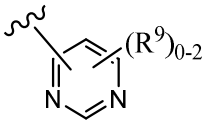

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_{1-2}NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), S(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -

NHCO-heterociclo, -$(CH_2)_n$-carbociclo y -$(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O, and $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituye con 0-4 R^9, y en donde el carbociclo se selecciona de

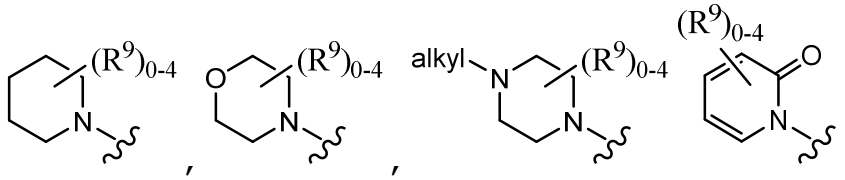

, 
, y en donde el heterociclo se selecciona de

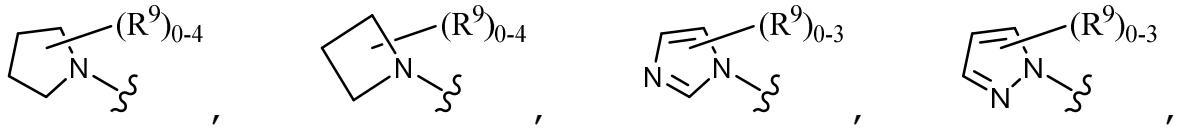

, 
, 
,

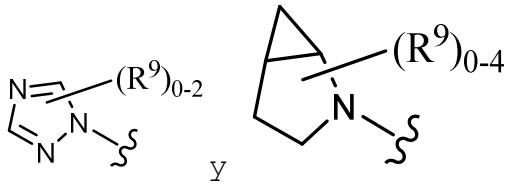

, 
, 
, y 
,

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -$(CH_2)_n$-$C(O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-NHC(O)alquilo C_{1-4}, C(O)O- alquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-C_{3-6}cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-arilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

alternativamente, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de:







y ;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_n$heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$- carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4- a 10- elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, OC(O)alquilo C_{1-4}, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo

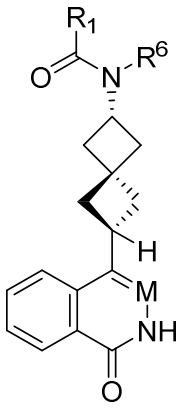
C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$ y -NHCO$_2$(alquilo C_{1-4}), en donde el alquilo y alcoxi se sustituyen con R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la Fórmula (VIII):



(VIII)

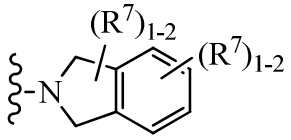
o un estereoisómero, un tautómero o una sal del

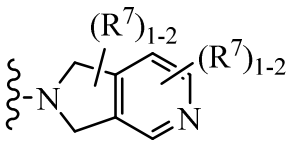
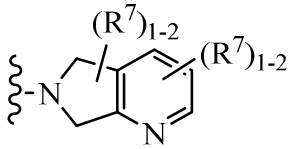
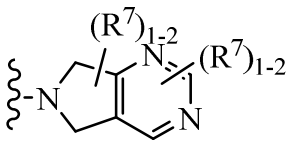
mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

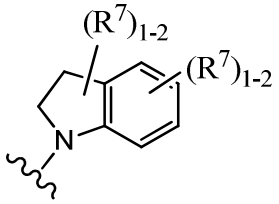
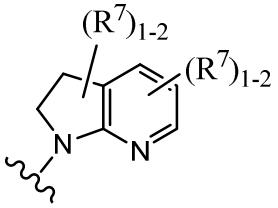
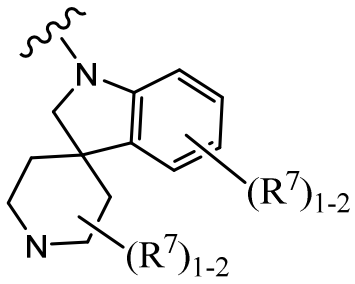
M se selecciona de N y CH;

R^1 es NR^5R^5;

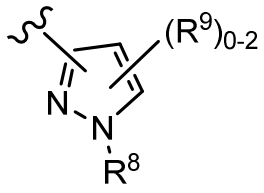
R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de:


,

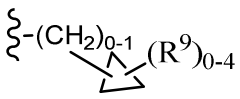
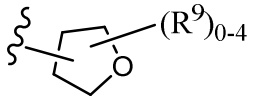
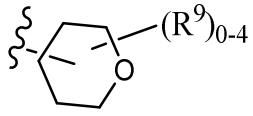

,

,

.

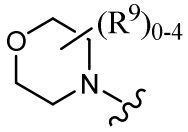

,

, y

;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo seleccionado de


;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente

de H, CF_3, CD_3, CH_3, $C(CH_3)_3$,  ,  y  ;

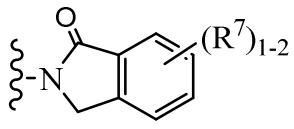
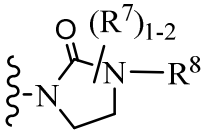
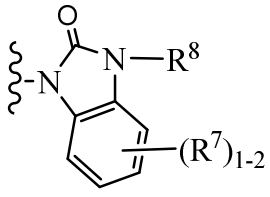
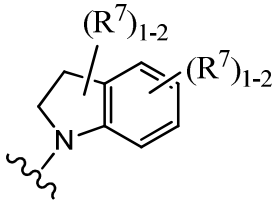
alternativamente, R^8 y R^8 se toman juntos para formar  ; y

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, OH, NO_2, CHF_2, $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3, CH_3, Oalquilo C_{1-4}, SO_2NH_2 y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4}.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque:

M es N;

R^1 y R^6 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado de:

 ,  ,  , y  ;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C1-4), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCO(alquilo C1-4), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

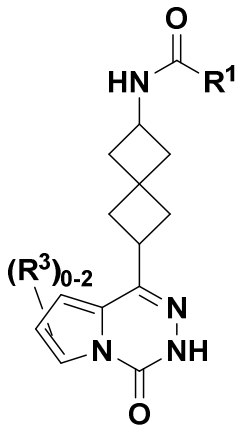
R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}:

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO_2H y CO_2(alquilo C_{1-4});

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (IX):



(IX)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 se selecciona de NR^5R^5 y un heterociclo de 5 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^3, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6};

R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos sustituido con 1-4 R^7;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCO(alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, -

$SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-carbociclo, $-O(CH_2)_n$-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$-carbociclo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8, O y $S(O)_p$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, C(O)alquilo C_{1-4}, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4}, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO_2alquilo, SO_2carbociclo, SO_2heterociclo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo, en donde el alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^9;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CH_2OH, CO(alquilo C1-4), CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO$(alquilo C_{1-4}), $-O(CHR^{10})_n$carbociclo, $-O(CHR^{10})_n$heterociclo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$-heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^{10} se selecciona de H y alquilo C_{1-4};

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$; alternativamente, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 elementos, en donde el alquilo, alquileno y heterociclo se sustituyen con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada porción del anillo se sustituye con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona

independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)$_p$;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

16 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para usarse como un medicamento.

17. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque es para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados a la actividad anómala de la cinasa Rho.

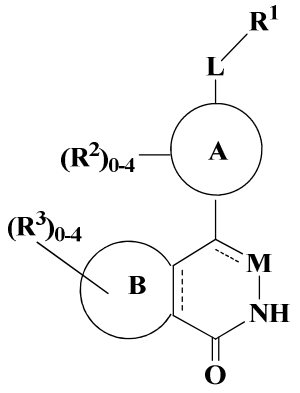
18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con el músculo liso, una enfermedad fibrótica, una enfermedad

inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmunitario.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en angina, ateroesclerosis, apoplejía, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros, tautómeros o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores de ROCK selectivos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a métodos para tratar trastornos cardiovasculares, trastornos relacionados con el músculo liso, trastornos oncológicos, trastornos neuropatológicos, trastornos autoinmunitarios, trastornos fibróticos y/o trastornos inflamatorios mediante su uso.