

AMIDAS HETEROCÍCLICAS DE 5 MIEMBROS Y BICÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE ROCK

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud tiene derecho a prioridad de conformidad con 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud de patente provisional U. S. N°. 62/531.563, presentada el 12 de julio de 2017, que se incorpora en la presente en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere en general a nuevas aminas heterocíclicas de 5 miembros y bicíclicas y sus análogos, que son inhibidores de las Rho quinasas, composiciones que las contienen y sus métodos de uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados con la actividad de Rho quinasa anormal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La Rho quinasa (ROCK) es un miembro de la familia de las serina-treonina proteína quinasas. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se identificó como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión con GTP (proteína G) que desempeña un papel clave en múltiples vías de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan ubicuamente
20 a través de los tejidos. La vía de señalización de RhoA/ROCK está implicada en una cantidad de funciones celulares, como la organización de ACTIN®, la adhesión celular, la migración celular y la citoquinesis (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción de la musculatura lisa (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Después de la
25 activación de su receptor, se activa RhoA y, a su vez, activa ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena liviana de miosina que inhibe la actividad de la fosfatasa y lleva a la contracción. La contracción de la musculatura lisa en la vasculatura aumenta la tensión arterial, llevando a una hipertensión.

30 Hay una considerable evidencia en la literatura de que la vía de señalización de Rho A/ROCK desempeña un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), urotensión 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 (Martínez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Los estudios adicionales en la literatura, donde algunos usan los inhibidores conocidos de ROCK fasudilo (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 ligación entre ROCK y enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la expresión y la actividad de ROCK se mostró elevada en ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere una ligación con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). Se mostró que el inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature, ibid.*) reducía de modo significativo la tensión arterial en tres modelos de rata de hipertensión, lo que incluye los modelos de rata espontáneamente hipertensa, rata hipertensa renal y rata hipertensa por sal de desoxicortisona acetato, mientras tiene sólo un menor efecto sobre la tensión arterial en ratas de control. Esto refuerza la ligación entre ROCK e hipertensión.

Otros estudios sugieren una ligación entre ROCK y aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma negativa dominante de formación neoíntima suprimida por ROCK después de lesión de balón 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 inhibía la formación neoíntima en ratas (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria beta-inducida por IL-1, el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudilo mostró reducir progresivamente la estenosis coronaria, así como promover una regresión de remodelación constrictiva coronaria (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

Investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ACV en ratas, el fasudilo mostró reducir tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 mostró que mejora la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva en ratas sensibles a sal de Dahl (Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

Otros estudios en animales o estudios clínicos implicaron a ROCK en enfermedades adicionales 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 de isquemia/reperfusión (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 (Sato, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (González-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se demostró que la inhibición de la vía de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competentes que disrumpen la migración productiva de monocitos (Worthylake, R. A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se informó que los inhibidores de pequeñas moléculas de la Rho quinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 in vitro (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunes después de la vía de señalización de RhoA/ROCK, se anticipará que la inhibición de la Rho quinasa también proveerá un beneficio para las enfermedades tales como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan evidencia de una ligación entre ROCK y enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ACV, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión de isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre la musculatura lisa, los inhibidores de ROCK también pueden ser de utilidad en otras enfermedades que implican la hiperreactividad de la musculatura lisa, lo que incluye asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Por otra parte, la Rho quinasa fue indicada como un blanco farmacológico para el tratamiento de varias otras enfermedades, lo que incluye la inflamación de las vías aéreas y la capacidad de hiperrespuesta (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)), así como trastornos neurológicos tales como lesión de la médula espinal,

enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ACV 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 persiste una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar una enfermedad cardiovascular. En la actualización del año 2012 de las estadísticas de enfermedades cardíacas y ACV de la American Heart Association (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular representaba el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, donde la enfermedad cardíaca coronaria representa ~1 en 6 muertes en general en los Estados Unidos. Al contribuir con estas cifras, se halló que ~33,5 % de la población norteamericana adulta era hipertensa y se estimó que en el año 2010 ~6,6 millones de adultos norteamericanos tendrán insuficiencia cardíaca. En consecuencia, a pesar de que la cantidad de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD), que incluyen diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de la angiotensina y bloqueadores del canal de calcio, CVD queda con poco control o resistente a la medicación actual para muchos pacientes.

A pesar de que hay muchos informes de inhibidores de ROCK bajo investigación (ver, por ejemplo, los documentos 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) y los documentos WO 2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO 2015/002915, WO 2015/002926, WO 2016/010950, WO 2016/028971, WO 2016/112236 y WO 2016/144936, de los cuales las últimas nueve referencias se asignan al presente solicitante), fasudilo es el único inhibidor comercializado de ROCK en este momento. Una formulación i. v. fue aprobada en Japón para el tratamiento de vasoespasma cerebral. Aún persiste una necesidad de nuevos agentes terapéuticos, lo que incluye inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevas amidas heterocíclicas de 5 miembros y bicíclicas, sus análogos, que incluyen sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, que son de utilidad como inhibidores selectivos de las Rho quinasas.

La presente invención también provee procesos y compuestos intermediarios

para preparar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos uno de los compuestos de la presente invención o sus estereoisómeros, enantiómeros, 5 diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de las condiciones asociadas con actividad de ROCK anormal.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de 10 un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una condición asociada con la actividad de ROCK anormal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular o enfermedad relacionada que comprende la administración a un paciente que lo necesita de tal tratamiento de un compuesto de la 15 presente invención como se describió con anterioridad. Los ejemplos de tales enfermedades que se pueden tratar incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ACV, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, lesión de isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción 20 eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades que implican la hiperreactividad de la musculatura lisa que incluyen asma, disfunción eréctil y glaucoma, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de tal tratamiento de un compuesto de la presente invención como se 25 describió con anterioridad.

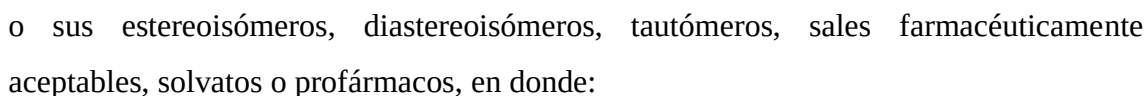
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho quinasa que incluyen enfermedades fibróticas, oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ACV, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y 30 enfermedad de intestino inflamatorio, que comprende la administración de tal tratamiento a un paciente que lo necesita de un compuesto de la presente invención como se describió con anterioridad.

En otros aspectos adicionales, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antes mencionados, procesos para

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente dos, agentes adicionales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona, *inter alia*, compuestos de la fórmula (I):



R¹ se selecciona de H y AlquiloC1-4;

$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^5 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^6 \\ | \quad | \\ \text{R}^2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ || \quad | \quad || \\ \text{O} \quad \text{N} \quad \text{O} \\ | \\ \text{wavy line} \end{array} \quad (\text{Ia});$$

6

$(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{C}_{3-10}$ carbociclo y $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

5 R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-6, AlqueniloC2-6, AlcoxiC1-4, AlquiltioC1-4, HaloalquiloC1-4, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{N}(\text{AlquiloC1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{CO}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{CON}(\text{AlquiloC1-4})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCO}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHSO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^4 se selecciona de $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{C}_{3-10}$ carbociclo y $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

R^5 es H; o R^2 y R^5 se toman juntos para formar $=\text{O}$; o R^2 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono, al que se unen ambos, para formar un carbociclo o heterociclo en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

20 R^6 se selecciona de H, AlquiloC1-4, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{C}_{3-10}$ carbociclo y $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicho alquilo, alquenilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ; siempre que R^2 , R^5 y R^6 no sean todos H;

R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, $=\text{O}$, NO_2 , halógeno, AlquiloC1-7, AlqueniloC2-4, AlquiniloC2-4, AlcoxiC1-4, CN, OH, CHF_2 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NHCO}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{AlquiloC1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{AlquiloC1-4})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{AlquiloC1-4})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{AlquiloC1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $-\text{NHCO-carbociclo}$, $-\text{NHCO-heterociclo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$ que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N,

NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-6, AlquenoC2-4, AlquinoC2-4, -(CH₂)_n-C(O)AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O)AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-C(O)OAlquiloC1-4, -(CH₂)_n-C(O)AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

de modo alternativo, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO₂, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, CO(AlquiloC1-4), CO₂H, CO₂(AlquiloC1-4), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(AlquiloC1-4), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(AlquiloC1-4), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a(CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pAlquiloC1-4, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CHR¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-4;

R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-3 opcionalmente sustituido con halógeno, AlcoxiC1-4, OH, CN, -CO₂H, -CO₂(AlquiloC1-4), -CO(AlquiloC1-4), -CONH₂, -CONH(AlquiloC1-4) y -CON(AlquiloC1-4)₂;

R¹² y R¹³ se seleccionan, de modo independiente, de H, OH, -OAlquiloC1-3 sustituido con 0-4 R^d, AlquiloC1-3 sustituido con 0-4 R^d;

R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, -(CH₂)_nOH, CO(AlquiloC1-4), COCF₃, CO₂(AlquiloC1-4), -CONH₂, -CONH-AlquiloC1-4-CO₂(AlquiloC1-4), AlquiloC1-4-CO₂(AlquiloC1-4), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; de modo alternativo, 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 miembros, en donde dicho alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, OH, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF₃, OC(O)AlquiloC1-4, NH₂, NO₂, N(AlquiloC1-4)₂, CO(AlquiloC1-4), CO(HaloalquiloC1-4), CO₂H, CO₂(AlquiloC1-4),

CONH₂, -CONH(AlquiloC1-4), -CON(AlquiloC1-4)₂, -CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4), -CONH-AlquilenC1-4-NH(AlquiloC1-4), -CONH-AlquilenC1-4-N(AlquiloC1-4)₂, -AlquilenC1-4-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(AlquiloC1-4), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d;

5 R^c, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de -(CH₂)_n-CicloalquiloC3-6, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(AlquiloC1-4), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

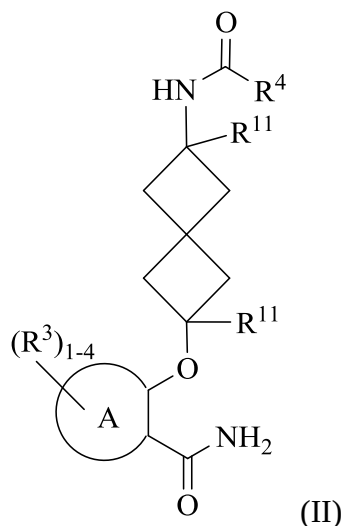
R^d, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno,
10 OH, AlquiloC1-4, NH₂, NH(AlquiloC1-4), N(AlquiloC1-4)₂, AlcoxiC1-4 y -NHCO(AlquiloC1-4);

n, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1, 2, 3 y 4; y

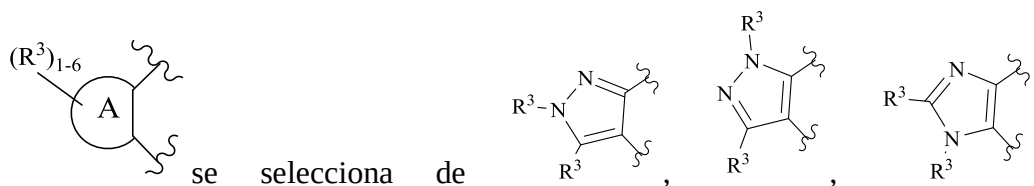
p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

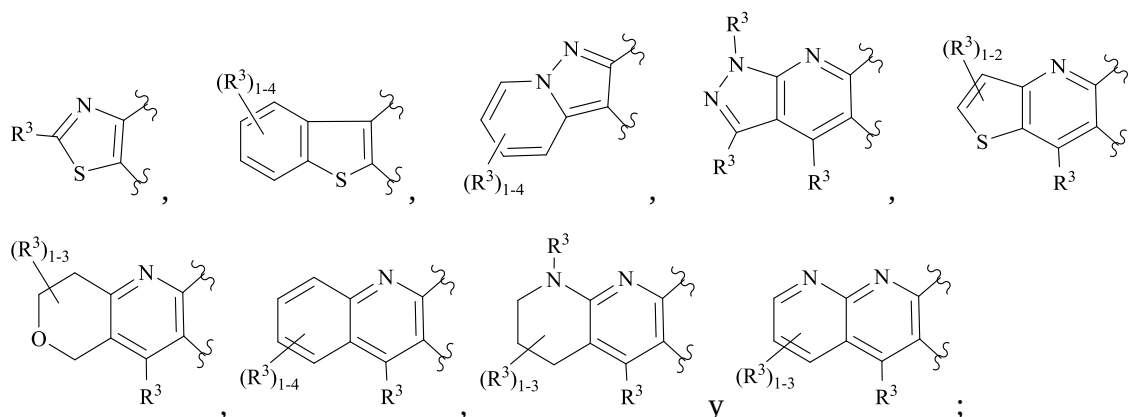
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula

15 (II):



o sus estereoisómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:





R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-6, AlqueniloC2-6, AlcoxiC1-4, AlquiltioC1-4, HaloalquiloC1-4, -CH₂OH, -
 5 OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(AlquiloC1-4), -N(AlquiloC1-4)₂, -CO₂H, -
 CH₂CO₂H, -CO₂(AlquiloC1-4), -CO(AlquiloC1-4), -CH₂NH₂, -CONH₂, -
 CONH(AlquiloC1-4), -CON(AlquiloC1-4)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(AlquiloC1-4), -
 NHCO₂(AlquiloC1-4), -NHSO₂(AlquiloC1-4), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y
 un heterociclo, en donde dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo,
 10 carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^4 se selecciona de C₃₋₁₀ carbociclo y heterociclo de 4 a 15 miembros que
 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p;
 en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, =O, NO₂,
 15 halógeno, AlquiloC1-7, AlqueniloC2-4, AlquiniloC2-4, AlcoxiC1-4, CN, OH, CHF₂,
 CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(AlquiloC1-4), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -
 NHCO(AlquiloC1-4), -NHCOCF₃, -NHCO₂(AlquiloC1-4), -
 NHCO₂(CH₂)₂O(AlquiloC1-4), -NHCO₂(CH₂)₃O(AlquiloC1-4), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -
 NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(AlquiloC1-4)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -
 20 CH₂NHCO₂(AlquiloC1-4), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(AlquiloC1-4), -S(O)_p(AlquiloC1-
 4), -SO₂NH₂, -SO₂NH(AlquiloC1-4), -SO₂N(AlquiloC1-4)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -
 SO₂NH(CH₂)₂O(AlquiloC1-4), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-
 heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-
 heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N,
 25 NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y
 heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-6,
 AlqueniloC2-4, AlquiniloC2-4, -(CH₂)_n-C(O)AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -

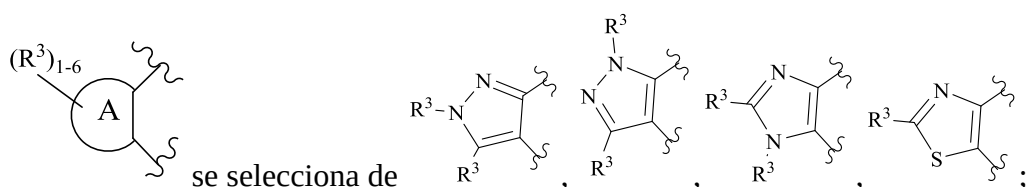
$(CH_2)_n-C(O)heterociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ AlquiloC1-4, $-(CH_2)_n-C(O)OAlquiloC1-4$, $-(CH_2)_n-C(O)AlquiloC1-4$, $-(CH_2)_n-C(O)O-carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)O-heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2alquilo$, $-(CH_2)_n-SO_2carbociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-carbociclo$ y $-(CH_2)_n-heterociclo$, en donde
5 dicho alquilo, alqueno, alquino, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;
de modo alternativo, 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 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;
 R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO₂, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, CO(AlquiloC1-4), CO₂H, CO₂(AlquiloC1-4),
10 $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(AlquiloC1-4)$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(AlquiloC1-4)$, $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pAlquiloC1-4$, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_ncarbociclo$, $-O(CHR^{10})_nheterociclo$, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-heterociclo$ de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
15 R^{10} , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-4;
 R^{11} se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-3 opcionalmente sustituido con halógeno, AlcoxiC1-4, OH y CN;
 R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4,
20 $-(CH_2)_nOH$, $CO(AlquiloC1-4)$, $COCF_3$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $-CONH_2$, $-CONH-AlquilenC1-4-CO_2(AlquiloC1-4)$, $AlquilenC1-4-CO_2(AlquiloC1-4)$, R^c , CO_2R^c y $CONHR^c$; de modo alternativo, 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 miembros, en donde dicho alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
25 R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, OH, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF_3 , $OC(O)AlquiloC1-4$, NH_2 , NO_2 , $N(AlquiloC1-4)_2$, $CO(AlquiloC1-4)$, $CO(HaloalquiloC1-4)$, CO_2H , $CO_2(AlquiloC1-4)$, $CONH_2$, $-CONH(AlquiloC1-4)$, $-CON(AlquiloC1-4)_2$, $-CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4)$, $-CONH-AlquilenC1-4-N(AlquiloC1-4)_2$, $-NHCO_2(AlquiloC1-4)$, $-R^c$,
30 COR^c , CO_2R^c y $CONHR^c$, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d ;
 R^c , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de $-(CH_2)_n-CicloalquiloC3-6$, $-(CH_2)_n-fenilo$ y $-(CH_2)_n-heterociclo$ de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, $N(AlquiloC1-4)$, O y $S(O)_p$; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d ;

R^d , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno, OH, AlquiloC1-4, NH_2 , $NH(AlquiloC1-4)$, $N(AlquiloC1-4)_2$, AlcoxiC1-4 y -
NHCO(AlquiloC1-4);

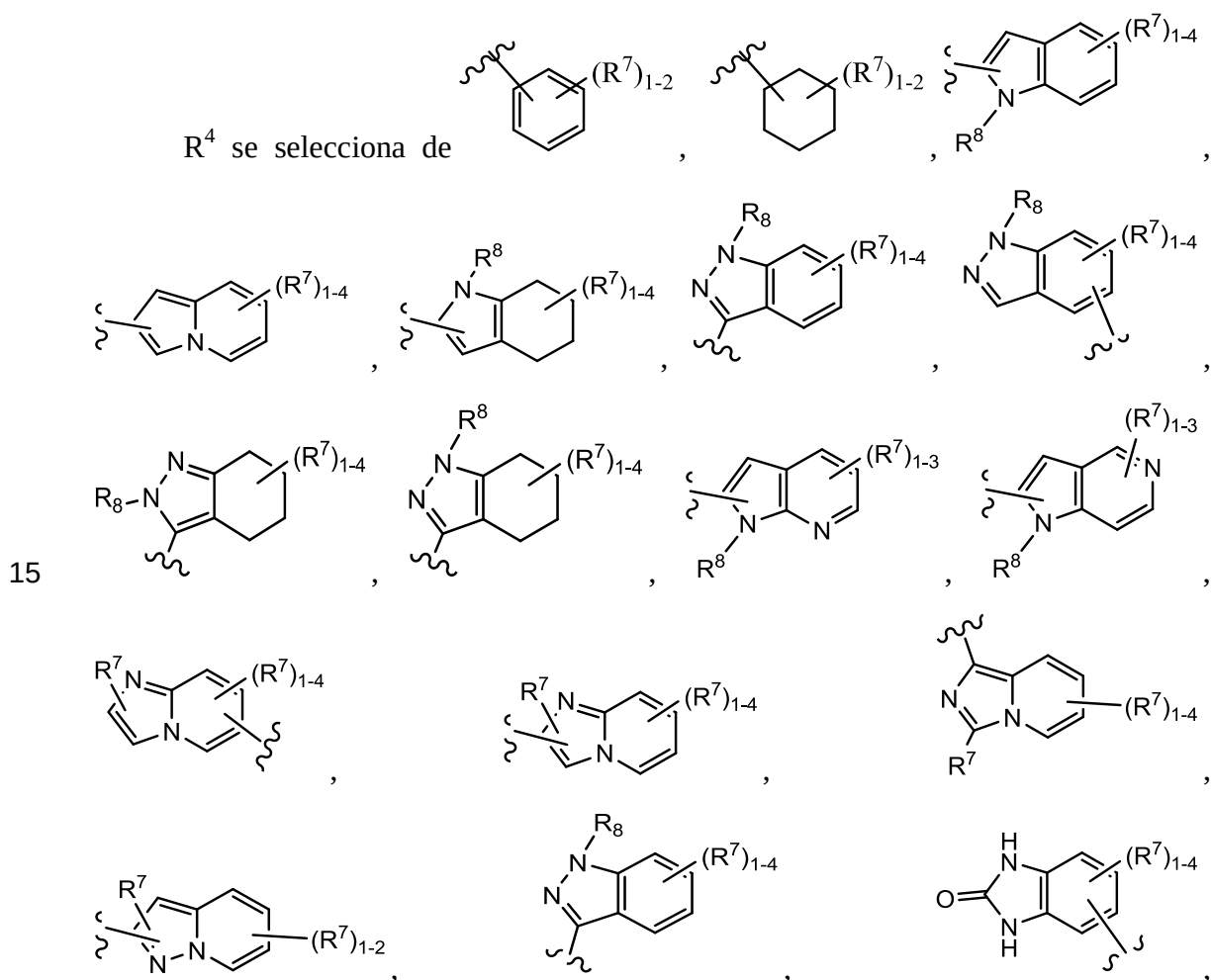
n, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1, 2, 3 y 4; y

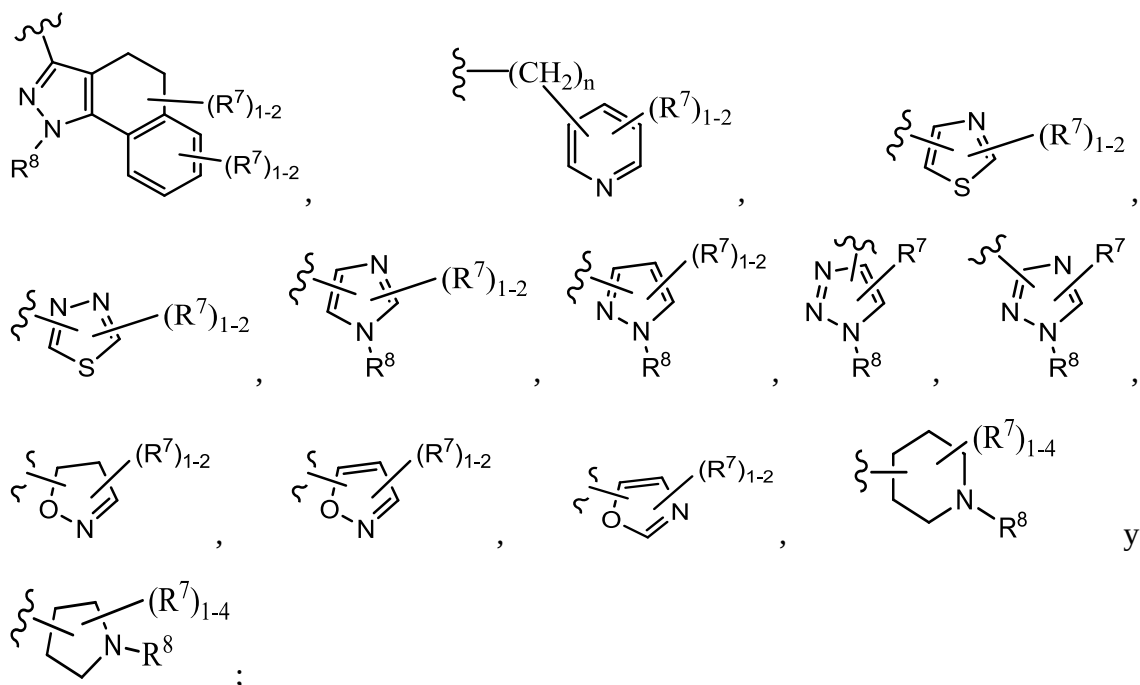
5 p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



10 R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;





- 5 R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, =O, NO₂, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(AlquiloC1-4), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(AlquiloC1-4), -NHCOCF₃, -NHCO₂(AlquiloC1-4), -NHCO₂(CH₂)₂O(AlquiloC1-4), -NHCO₂(CH₂)₃O(AlquiloC1-4), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(AlquiloC1-4)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(AlquiloC1-4), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(AlquiloC1-4), -S(O)₂(AlquiloC1-4), -SO₂NH₂, -SO₂NH(AlquiloC1-4), -SO₂N(AlquiloC1-4)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(AlquiloC1-4), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -SO₂N(C₁₋₄ alquil)₂-carbociclo, -SO₂N(C₁₋₄ alquil)-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, (CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

- 20 R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, C(O)AlquiloC1-4, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, C(O)OAlquiloC1-4, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂alquilo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

- 25 de modo alternativo, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, CH₂OH, CO₂H, CO₂(AlquiloC1-4), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -(CH₂)_nNHCO(AlquiloC1-4), -S(O)₂(AlquiloC1-4), -S(O)(AlquiloC1-4), -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₂₋₄NR^aR^a y -

5 (CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-4; de modo alternativo, 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 miembros, en donde dicho alquilo,

10 alquilenos y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b; y

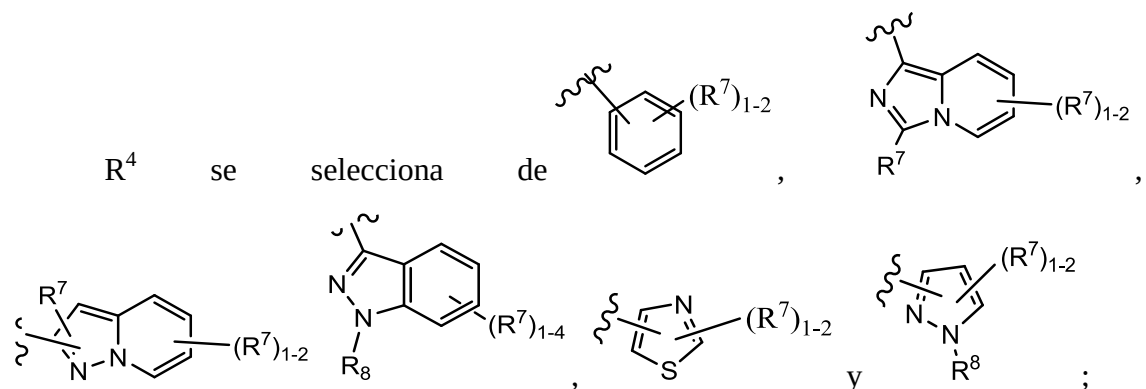
R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF₃, NH₂, NO₂, N(AlquiloC1-4)₂, CO(AlquiloC1-4), CO(HaloalquiloC1-4), CO₂(AlquiloC1-4), CONH₂, -CONH(AlquiloC1-4), -CON(AlquiloC1-4)₂, -CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4), -CONH-AlquilenC1-4-N(AlquiloC1-4)₂ y -NHCO₂(AlquiloC1-4);

15

otras variables son como se definen en la fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:

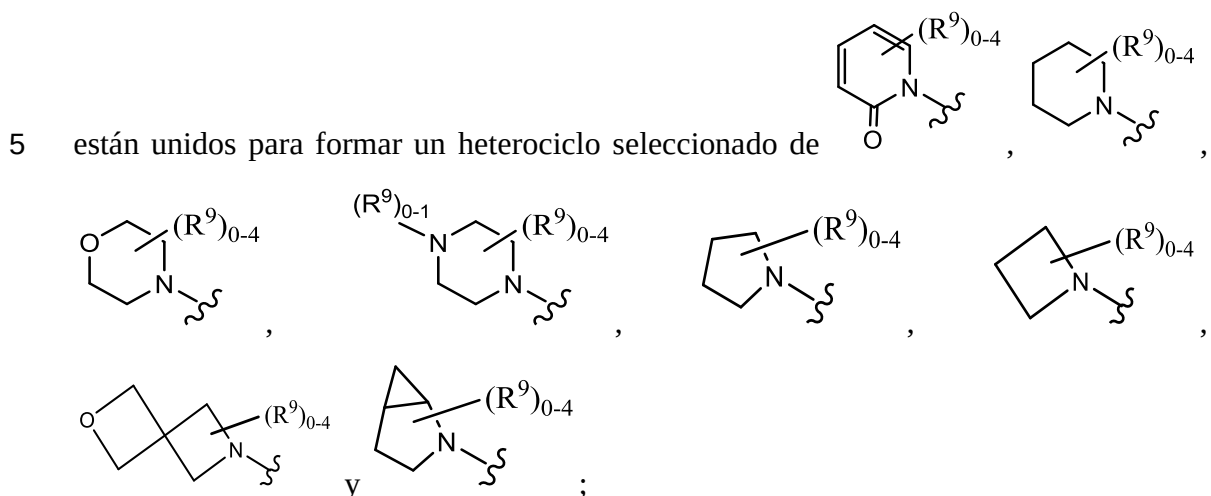
20 R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, fenilo, CicloalquiloC3-6 y un heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;



25 R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-7, AlcoxiC1-7, -NR⁸R⁸, CicloalquiloC3-6, fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(CH_2)_n$ -CicloalquiloC3-6, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

de modo alternativo, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que



R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, CicloalquiloC3-6 y un
10 heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

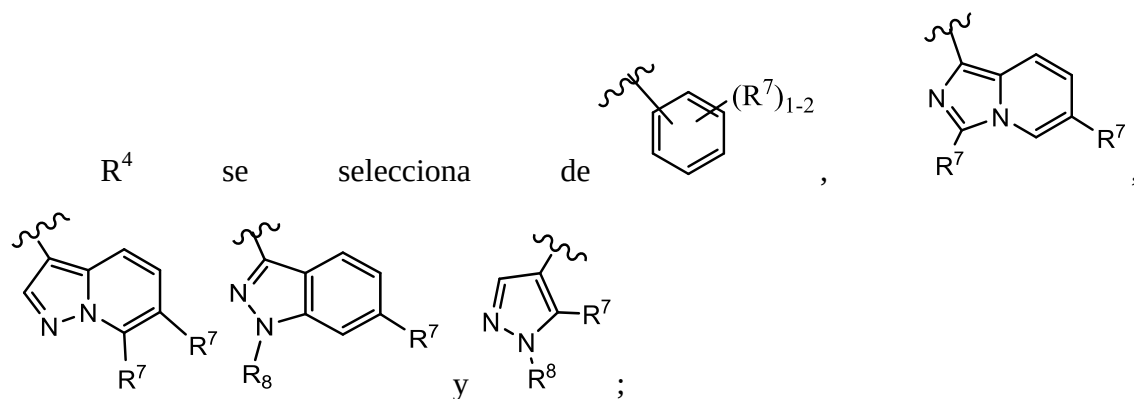
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(CH_2)_nOH$, $CO(AlquiloC1-4)$, $COCF_3$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $-CONH_2$, $-CONH-$ AlquilenC1-4- $CO_2(AlquiloC1-4)$ y $AlquilenC1-4-CO_2(AlquiloC1-4)$; y

15 R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(AlquiloC1-4)_2$, $CO(AlquiloC1-4)$, $CO(HaloalquiloC1-4)$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $CONH_2$, $-CONH(AlquiloC1-4)$, $-CON(AlquiloC1-4)_2$, $-CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4)$, $-CONH-AlquilenC1-4-N(AlquiloC1-4)_2$ y $-NHCO_2(AlquiloC1-4)$;

20 otras variables son como se definen en la fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:

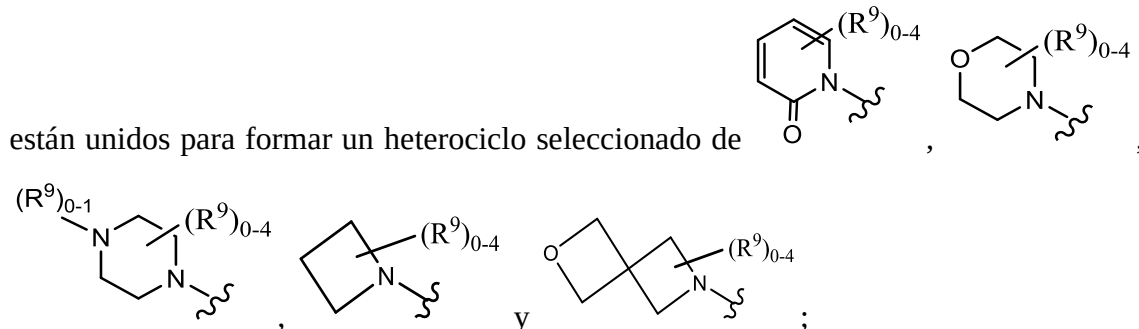
R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, fenilo, CicloalquiloC3-6 y un heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;



R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, AlquiloC1-7, AlcoxiC1-7, $-NR^8R^8$, CicloalquiloC3-6, 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 dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(CH_2)_n$ -CicloalquiloC3-6, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

de modo alternativo, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que



R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, CicloalquiloC3-6 y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

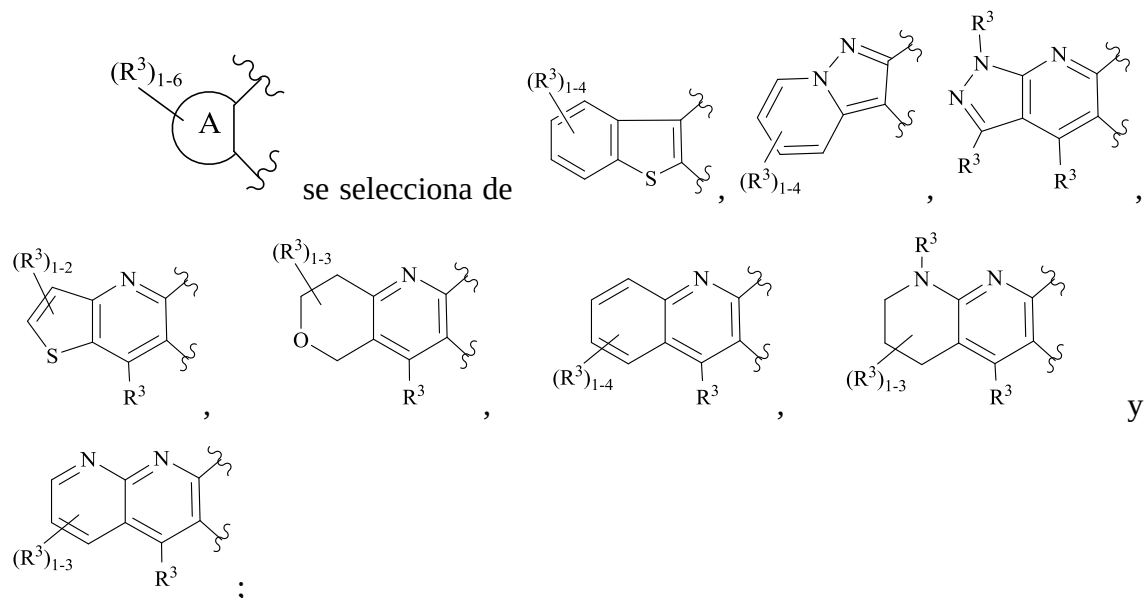
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(CH_2)_nOH$, $CO(AlquiloC1-4)$, $COCF_3$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $-CONH_2$, $-CONH-$ AlquilenC1-4- $CO_2(AlquiloC1-4)$ y AlquilenC1-4- $CO_2(AlquiloC1-4)$; y

R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(AlquiloC1-4)_2$, $CO(AlquiloC1-4)$, $CO(HaloalquiloC1-4)$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $CONH_2$, $-CONH(AlquiloC1-4)$, $-CON(AlquiloC1-4)_2$, $-CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4)$, $-CONH-AlquilenC1-4-$

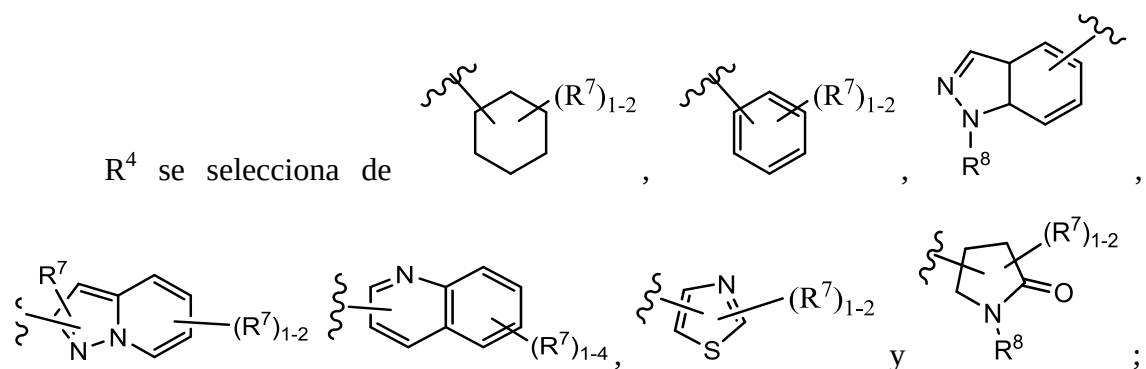
$N(\text{AlquiloC1-4})_2$ y $-\text{NHCO}_2(\text{AlquiloC1-4})$;

otras variables son como se definen en la fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales
5 farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-
10 4;



R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, CicloalquiloC3-6, fenilo y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo
15 que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo y heterociclo están
20 sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O,

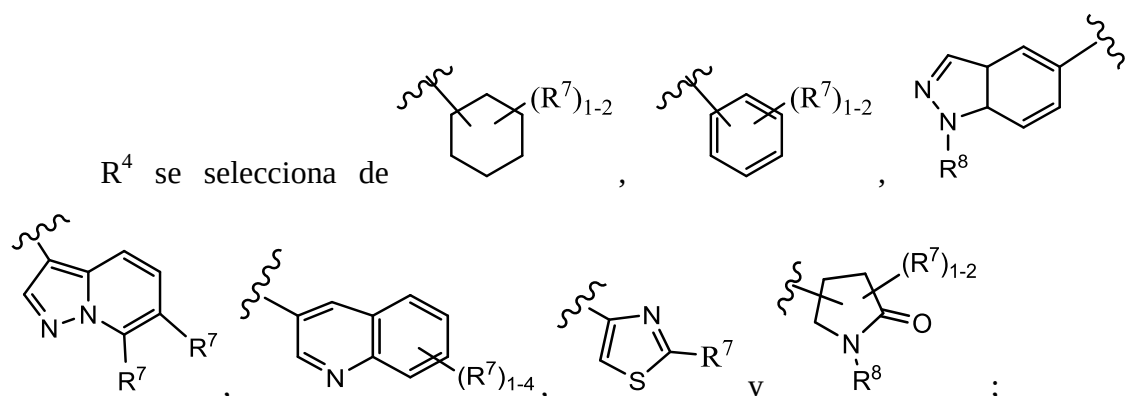
CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, CicloalquiloC3-6 y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4,
 5 $-(CH_2)_nOH$, $CO(AlquiloC1-4)$, $COCF_3$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $-CONH_2$, $-CONH-$ $AlquilenC1-4-CO_2(AlquiloC1-4)$ y $AlquilenC1-4-CO_2(AlquiloC1-4)$; y

R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno,
 AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF_3 , NH_2 , NO_2 y $N(AlquiloC1-4)_2$;

otras variables son como se definen en la fórmula (II) anterior.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



15 R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-NR^8R^8$, CicloalquiloC3-6, 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 dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

20 R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, $-(CH_2)_n$ -CicloalquiloC3-6, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, CicloalquiloC3-6 y un
 25 heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

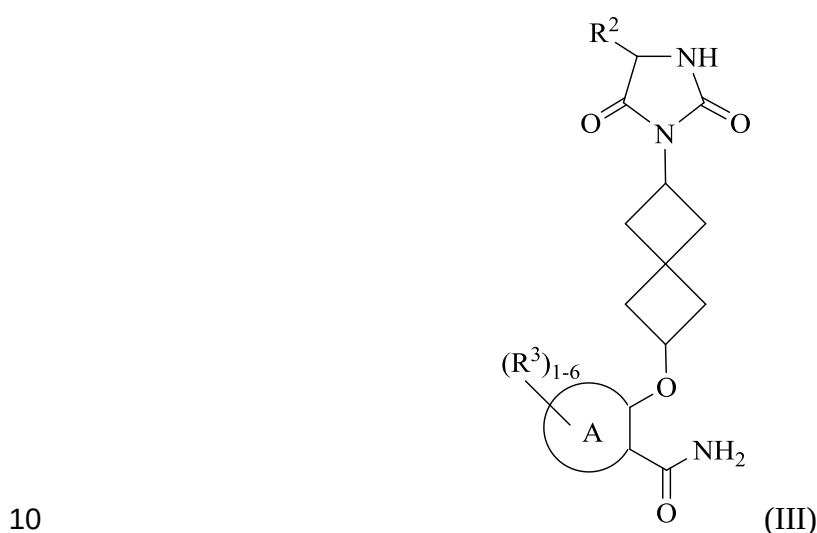
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4,
 $-(CH_2)_nOH$, $CO(AlquiloC1-4)$, $COCF_3$, $CO_2(AlquiloC1-4)$, $-CONH_2$, $-CONH-$

AlquilenC1-4-CO₂(AlquiloC1-4) y AlquilenC1-4-CO₂(AlquiloC1-4); y

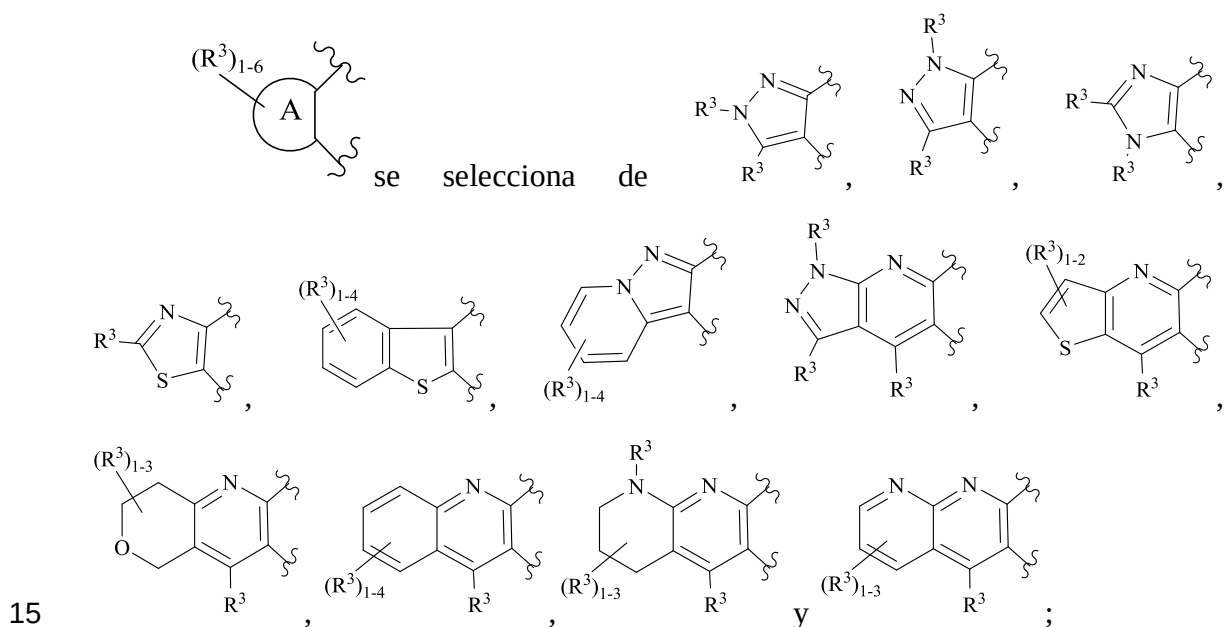
R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, OCF₃, NH₂, NO₂, N(AlquiloC1-4)₂, CO(AlquiloC1-4), CO(HaloalquiloC1-4), CO₂(AlquiloC1-4), CONH₂, -CONH(AlquiloC1-4), -
 5 CON(AlquiloC1-4)₂, -CONH-AlquilenC1-4-O(AlquiloC1-4), -CONH-AlquilenC1-4-N(AlquiloC1-4)₂ y -NHCO₂(AlquiloC1-4);

otras variables son como se definen en la fórmula (II) anterior.

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



o sus estereoisómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



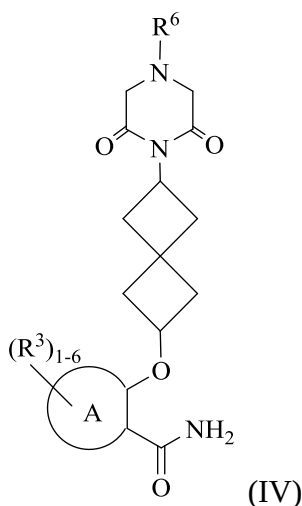
R² se selecciona de AlquiloC1-4, -(CH₂)₀₋₁-fenilo y -(CH₂) heteroarilo de 4-6

miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos con 1-4 R⁷;

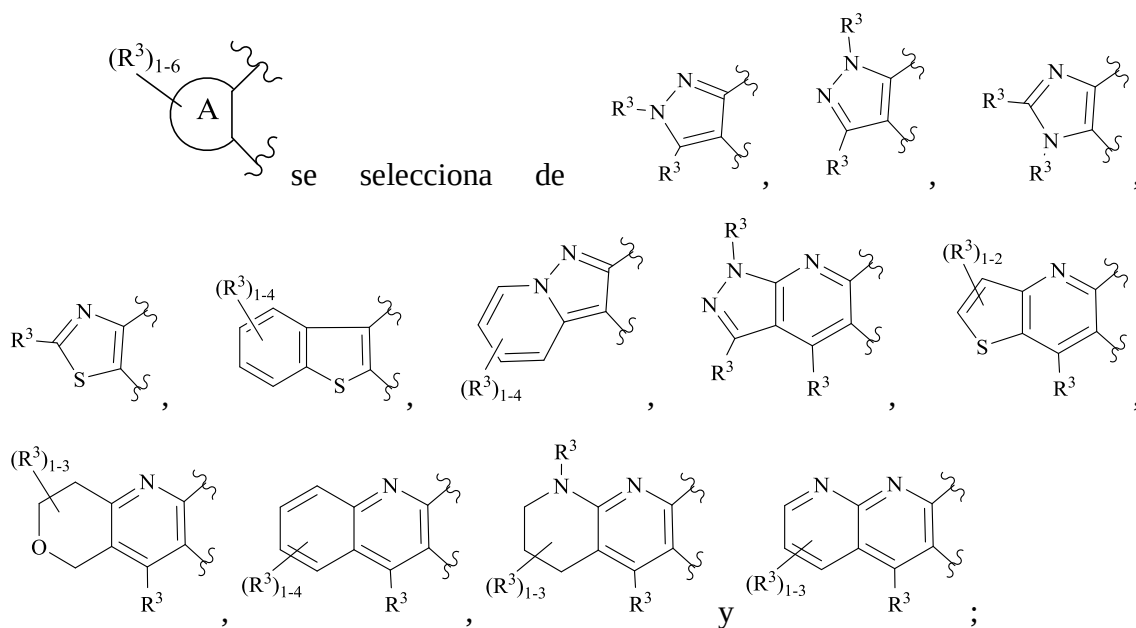
R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4 y ciclopropilo; y

- 5 R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, 1-4 alcoxi, CN, OH, CHF₂ y CF₃.

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



- 10 o sus estereoisómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



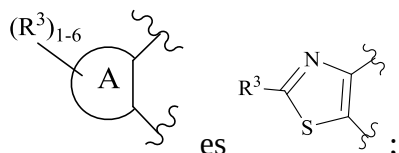
- 15 R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4 y ciclopropilo; y

R⁶ se selecciona de AlquiloC1-4, -(CH₂)₀₋₁-fenilo y -(CH₂) heteroarilo de 4-6

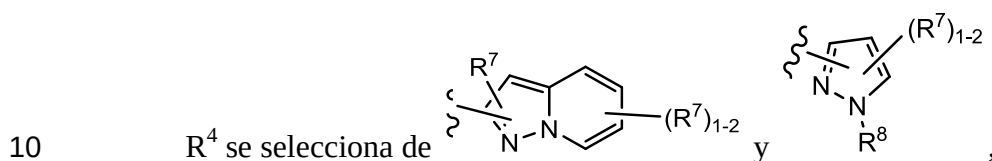
miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p.

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

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



R³ es AlcoxiC1-4;

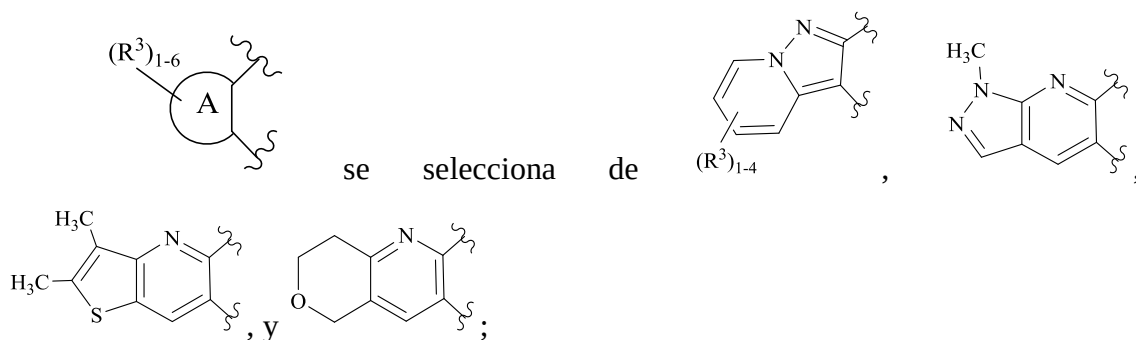


R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, CN y OH, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con 0-4 R⁹;

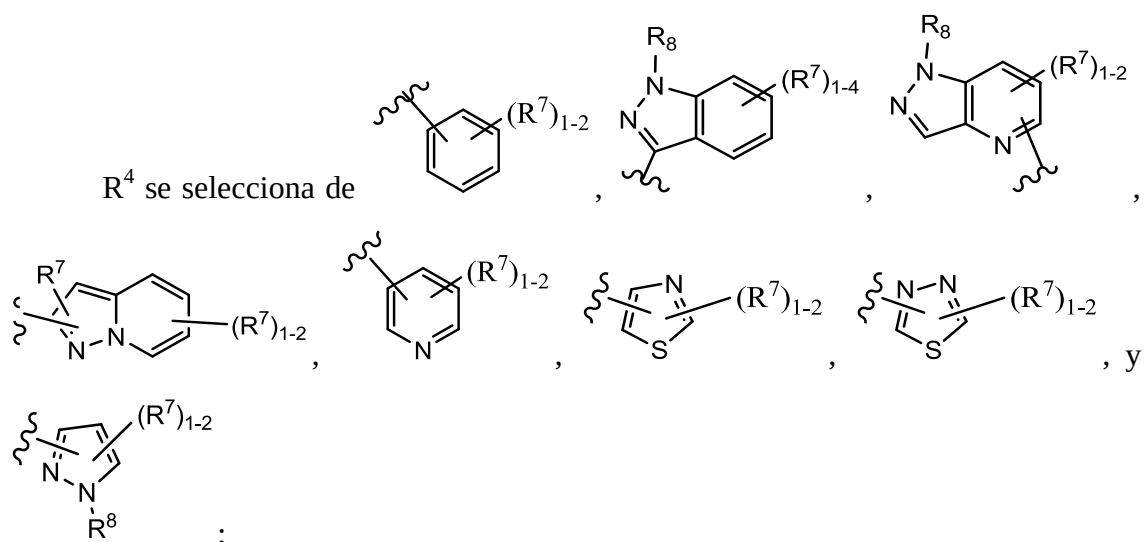
- 15 R⁸ se selecciona de 6 miembros arilo y 6 miembros heterociclo, en donde dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, CN, CHF₂ y CF₃.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:



- 25 R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, AlquiloC1-6, AlcoxiC1-4, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;



R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-3, AlcoxiC1-4, NHR^8 y un carbociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi y carbociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-6, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, CN, AlquiloC1-4, $S(O)_p$ AlquiloC1-4, -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

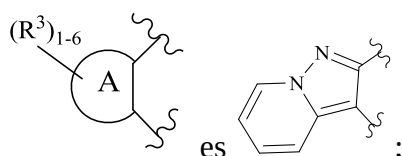
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-4 sustituido con 0-4 R^b ;

R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno y AlquiloC1-4 sustituido con 0-2 R^d ;

R^d es halógeno; y

p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (III) o sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos, en donde:

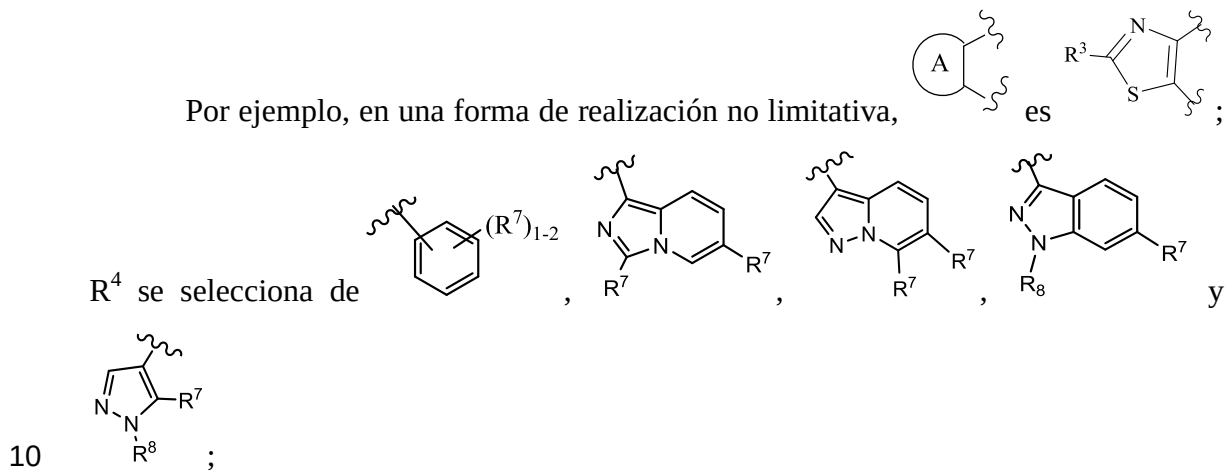


R^2 es AlquiloC1-4 sustituido con 1-4 R^7 ;

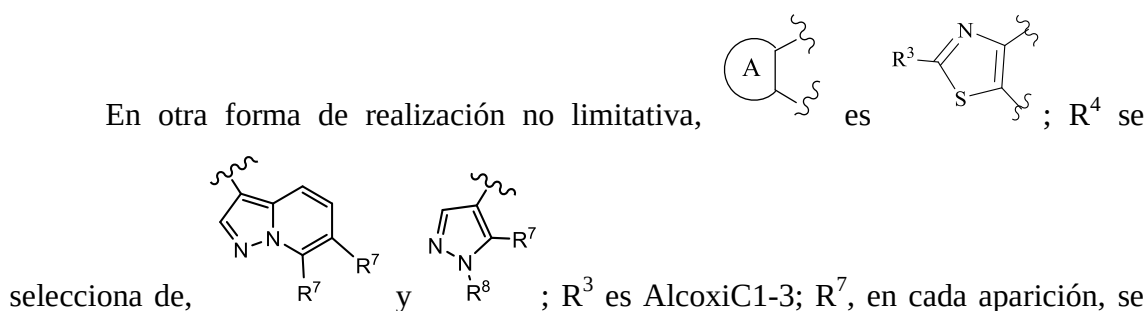
R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, OH, CHF_2 y

CF_3 .

La invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención también comprende todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en la presente. Se entiende que todas y cada una de las formas de realización de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra forma de realización para describir formas de realización adicionales de la presente invención como se muestra en la fórmula (I), (II), (III) o (IV).

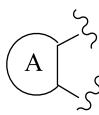
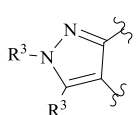


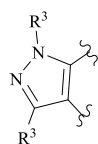
R^3 se selecciona de H, AlquiloC1-4, ciclopropilo y fenilo; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, AlquiloC1-7, AlcoxiC1-7, -NR⁸R⁸, CicloalquiloC3-6, fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-CicloalquiloC3-6, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, CicloalquiloC3-6 y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b.



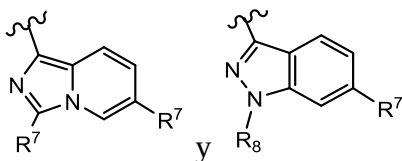
selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-7 y AlcoxiC1-7, en donde dicho alquilo y alcoxi, están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁸ se selecciona de H, fenilo y piridilo, en donde dicho fenilo y piridilo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH y AlquiloC1-4 sustituido con 0-2 R^b y

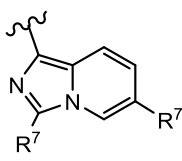
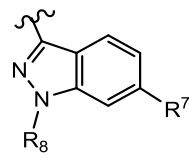
5 R^b es halógeno.

En otra forma de realización no limitativa,  se selecciona de  y



, R³ se selecciona de H, AlquiloC1-4 (opcionalmente sustituido con F, alcoxi, NR^aR^a), ciclopropilo, fenilo (opcionalmente sustituido con CN); -(CH₂)₀₋₁-heterociclo;

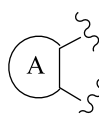
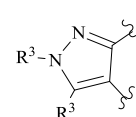


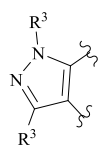
R⁴ se selecciona de  y  ; R³ se selecciona de H, AlquiloC1-4

10 (opcionalmente sustituido con F, alcoxi, NR^aR^a), CH₂NR y ciclopropilo, fenilo (opcionalmente sustituido con CN); R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, AlquiloC1-7, AlcoxiC1-7, -NR⁸R⁸, CicloalquiloC3-6, fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo

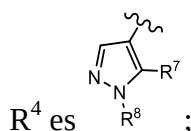
15 y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁸, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-4, -(CH₂)_n-CicloalquiloC3-6, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, CicloalquiloC3-6

20 y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

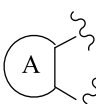
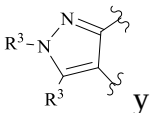
En otra forma de realización limitativa,  se selecciona de  y

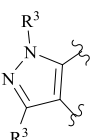


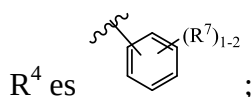
, R³ se selecciona de H, AlquiloC1-4 (opcionalmente sustituido con F, alcoxi, NR^aR^a), ciclopropilo, fenilo (opcionalmente sustituido con CN); -(CH₂)₀₋₁-heterociclo;

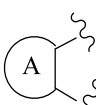
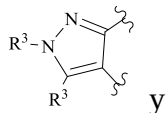


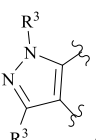
R^7 se selecciona de H y AlquiloC1-7; R^8 se selecciona de fenilo y piridilo, cada uno está opcionalmente sustituido con F, Cl, OH, CN, AlquiloC1-4 y AlcoxiC1-4.

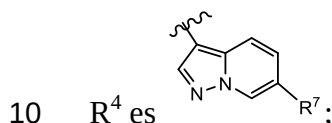
En otra forma de realización limitativa,  se selecciona de  y

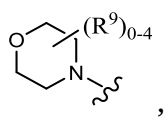
5  , R^3 se selecciona de H, AlquiloC1-4, ciclopropilo, fenilo, $-(CH_2)_{0-1}$ -heterociclo;

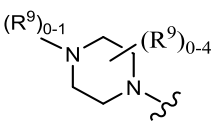
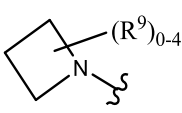
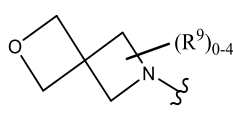


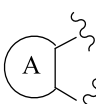
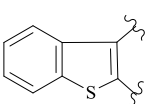
En otra forma de realización limitativa,  se selecciona de  y

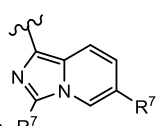
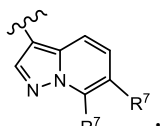
 ; R^3 se selecciona de H, AlquiloC1-4 (opcionalmente sustituido con F, alcoxi, NR^aR^a), ciclopropilo, fenilo (opcionalmente sustituido con CN); $-(CH_2)_{0-1}$ -heterociclo;



R^7 es $-NR^8R^8$, en donde R^8 y R^8 se toman juntos para formar  ,

 ,  y  ; R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, AlquiloC1-4 opcionalmente sustituido con F, Cl y OH.

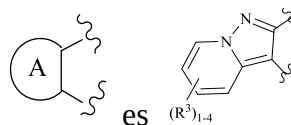
15 En otra forma de realización limitativa,  es  ; R^4 se selecciona

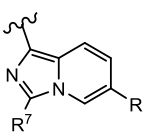
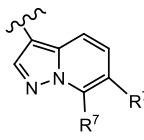
de  y  ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo

independiente, de H, F, Cl, Br, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F), AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH), $-NR^8R^8$, en donde R^8 y R^8 se toman



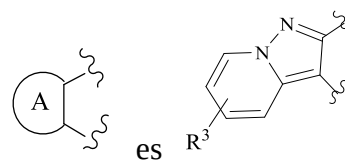
En otra forma de realización limitativa,



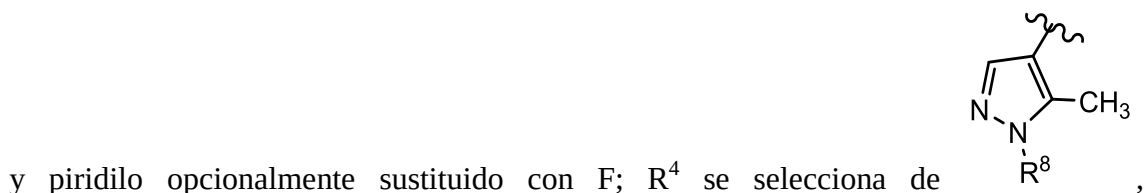
- 5 de  y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, F, Cl, Br, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F), AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH), $-NR^8R^8$, en donde R^8 y R^8 se toman

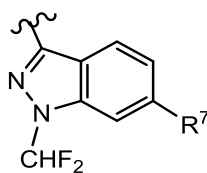
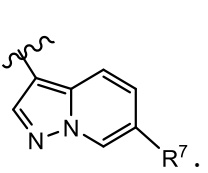


En otra forma de realización limitativa,

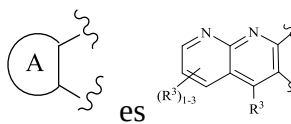


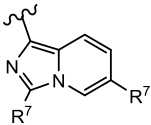
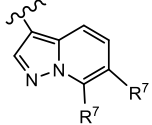
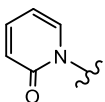
- 10 selecciona de H, F, C_{1-2} alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 F), C_{1-2} alcoxi, fenilo

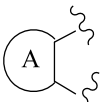
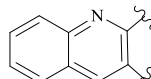


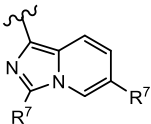
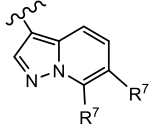
- 15  y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, AlquiloC1-7 y AlcoxiC1-7, en donde dicho alquilo y alcoxi, están sustituidos con 0-4 R^9 ; R^8 se selecciona de H, fenilo y piridilo, en donde dicho fenilo y piridilo están sustituidos con 0-4 R^9 ; R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH y AlquiloC1-4 sustituido con 0-4 R^b y R^b es halógeno.

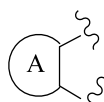
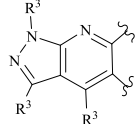
En otra forma de realización limitativa,

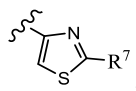
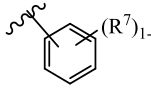
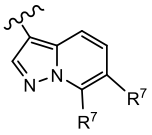
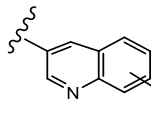


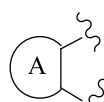
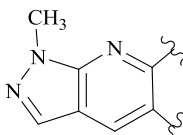
de  y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, F, Cl, Br, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F), AlcoxiC1-7 (opcionalmente alcoxi sustituido con OH), $-NR^8R^8$, en donde R^8 y R^8 se toman juntos para formar .

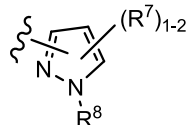
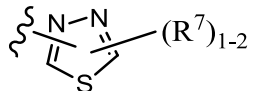
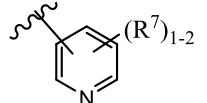
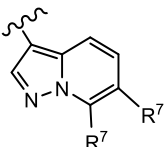
5 En otra forma de realización limitativa,  es ; R^4 se selecciona

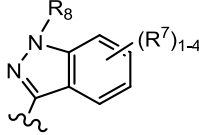
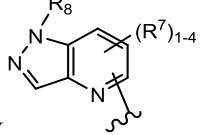
de  y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, F, Cl, Br, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F), AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH).

En otra forma de realización limitativa,  es ; R^3 se selecciona

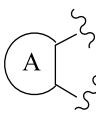
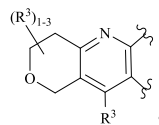
10 de H y AlquiloC1-4; R^4 se selecciona de , , , y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, CN, AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH) y piridilo.

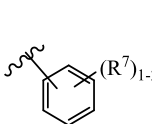
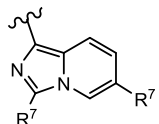
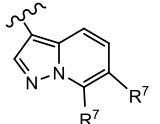
En otra forma de realización limitativa,  es ; R^4 se

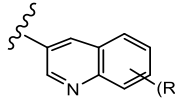
selecciona de , , , ,

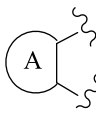
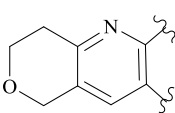
15 , y ; R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, CN, AlquiloC1-4, AlcoxiC1-4 (opcionalmente sustituido con OH),

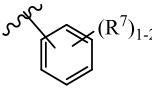
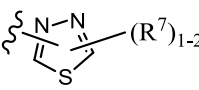
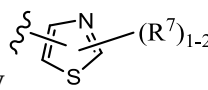
CicloalquiloC3-6, fenilo (opcionalmente sustituido con F, Cl, CF₃, SO₂AlquiloC1-4) y piridilo (opcionalmente sustituido con CH₂OH); R⁸ se selecciona de H, CHF₂, CH₂CHF₂, fenilo (opcionalmente sustituido con CN, SO₂C₁₋₂alquilo, pirazol opcionalmente sustituido con metilo, etilo y CHF₂).

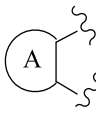
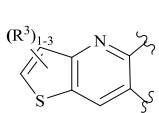
5 En otra forma de realización limitativa,  es ; R³ se selecciona

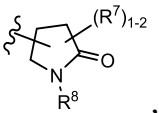
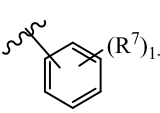
de H y AlquiloC1-4; R⁴ se selecciona de , ,  y

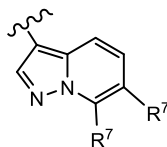
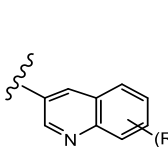
; R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, F, Cl, Br, CN, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F y CN) y AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH).

10 En otra forma de realización limitativa,  es ; R⁴ se

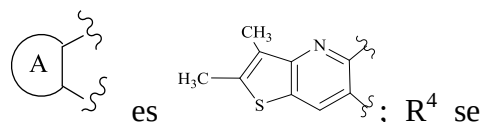
selecciona de , , y ; R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, NHR⁸, AlquiloC1-3 y AlcoxiC1-3 opcionalmente sustituido con F; R⁸ se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-3 opcionalmente sustituido con F y OH;

15 En otra forma de realización limitativa,  es ; R³ se

selecciona de H y AlquiloC1-4; R⁴ se selecciona de , ,

 y ; R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, F, Cl, Br, CN, AlquiloC1-7 (opcionalmente sustituido con F) y AlcoxiC1-7 (opcionalmente sustituido con OH); y R⁸ es -(CH₂)₀₋₁-fenilo.

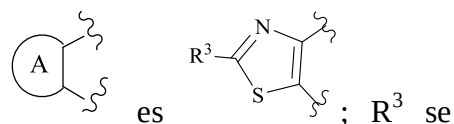
En otra forma de realización limitativa,



selecciona de y ; R⁷ se selecciona de H, AlquiloC1-3 y NHR⁸; y R⁸ se selecciona de H, AlquiloC1-4 y fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 F.

5

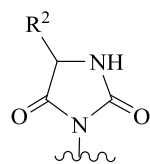
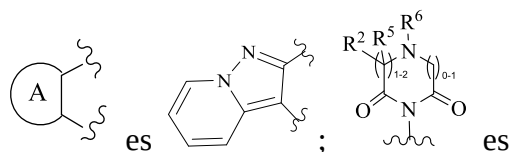
En otra forma de realización limitativa,



selecciona de H, AlquiloC1-4 y ciclopropilo; es ; R² se selecciona de $-(CH_2)_{1-2}$ -CicloalquiloC3-6 (opcionalmente sustituido con F), $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -heterociclo (opcionalmente sustituido con AlquiloC1-4), AlquiloC1-6 (opcionalmente sustituido con F, OH, AlcoxiC1-4 (opcionalmente sustituido con F), NHCO₂(AlquiloC1-4), S-AlquiloC1-4, S(O)₂NH₂, OCH₂-fenilo), AlqueniloC2-4 y AlquiniloC2-4.

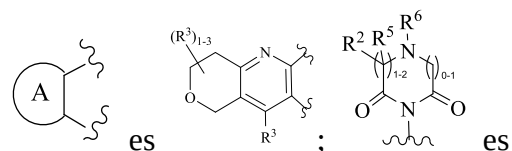
10

En otra forma de realización limitativa,

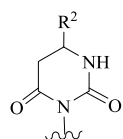


; R² se selecciona de AlquiloC1-6 opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En otra forma de realización limitativa,

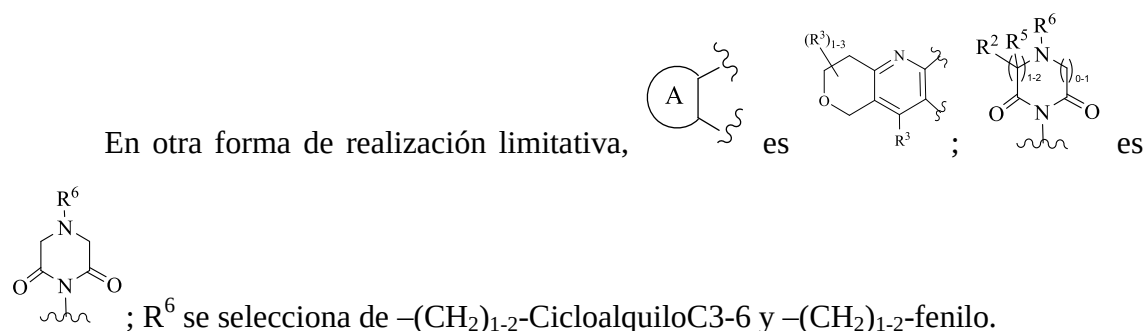


15



; R² se selecciona de $-(CH_2)_{1-2}$ -CicloalquiloC3-6 (opcionalmente sustituido con F), $-(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -heterociclo (opcionalmente sustituido con AlquiloC1-4), AlquiloC1-6 (opcionalmente sustituido con F, OH, AlcoxiC1-4 (opcionalmente sustituido con F), NHCO₂(AlquiloC1-4), S-AlquiloC1-4, S(O)₂NH₂,

OCH₂-fenilo), AlqueniloC2-4 y AlquiniloC2-4.



En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 10 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 1 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,1 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,05 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,01 μM.

II. OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, 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 uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un intermediario

para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para
5 el tratamiento y/o la prevención de una condición asociada con la actividad de ROCK
anormal que comprende la administración a un paciente que necesita de dicho
tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de
los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales
o solvatos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término
10 “paciente” comprende todas las especies de mamíferos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de
acuerdo con la presente invención para usar como un medicamento.

Como se usa en la presente, “tratar” o “tratamiento” cubre el tratamiento de un
estado patológico en un mamífero, en particular en un ser humano e incluyen: (a)
15 inhibición del estado patológico, es decir, detención de su desarrollo; y/o (b) alivio del
estado patológico, es decir, que causa la regresión del estado patológico.

Como se usa en la presente, “profilaxis” es el tratamiento protector de un estado
patológico para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción en el riesgo de
recurrencia de un estado patológico por administración a un paciente de una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o
uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.
Los pacientes se pueden seleccionar para la terapia de profilaxis en base a factores que
son conocidos por incrementar el riesgo de padecer un estado patológico clínico en
comparación con la población general. Para el tratamiento de profilaxis, las condiciones
25 del estado patológico clínico se pueden presentar o no. El tratamiento de “profilaxis” se
puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis
primaria se define como tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado
patológico en un paciente que no se presentó aún con un estado patológico clínico,
mientras que la profilaxis secundaria se define como minimización o reducción del
30 riesgo de una recurrencia o segunda ocurrencia del mismo estado patológico clínico o
similar.

Como se usa en la presente, “prevención” cubre el tratamiento preventivo del
estado patológico subclínico en un mamífero, en particular en un ser humano, que busca
reducir la probabilidad de la ocurrencia de un estado patológico clínico. Los pacientes

se seleccionan para terapia preventiva en base a factores que se conocen por incrementar el riesgo de padecimiento de un estado patológico clínico en comparación con la población general.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación
5 combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para un uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención comprende todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención observadas en la presente. Se
10 entiende que todas y cada una de las formas de realización de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra forma de realización o formas de realización para describir formas de realización adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Por otra parte, cualquier elemento de una forma de
15 realización se entiende combinado con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier forma de realización para describir una forma de realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula química o nombre químico dado puede comprender todos los estereoisómeros y los
20 isómeros ópticos y sus racematos en que existen estos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están 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 estos isómeros estables están
25 contemplados 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 por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de
30 materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos utilizados para preparar compuestos de la presente invención y los intermediarios preparados en la presente se consideran parte de la presente invención. Cuando los productos enantioméricos o diastereoméricos se preparan, se pueden separar por medio de métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización de fraccionamiento. Según las

condiciones de proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea esto, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base libre o ácido libre se puede
5 convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, su forma libre y sus sales pueden existir en formas tautoméricas múltiples, en donde los átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre
10 los átomos de las moléculas se reordenan consecuentemente. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, siempre que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término “estereoisómero” se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y
15 diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término “enantiómero” se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes moleculares entre sí y no se pueden superponer. 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
20 donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos “R” y “S” representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los símbolos “aR” y “aS” representan la configuración de sustituyentes alrededor de una molécula que contiene un eje de quiralidad. Los
descriptores isoméricos “R”, “S”, “aR” y “aS” se usan tal como se describe en la
25 presente para indicar configuraciones atómicas respecto de una molécula de núcleo y se pretenden usar como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68, 2193-2222 (1996)).

El término “quiral” se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible superponerla en su imagen especular. El término “homoquiral” se refiere
30 a un estado de pureza enantiomérica. El término “actividad óptica” se refiere al grado en el que una molécula homoquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilo” o “alquilenno” pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto lineal como

ramificada con la cantidad específica de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁ a C₁₀” o “alquilo C₁₋₁₀” (o alquilenos), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, “alquilo C₁ a C₆” o “alquilo C₁₋₆” denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Grupo alquilo puede no estar
5 sustituido o puede estar sustituido con al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Los grupos alquilo de ejemplo 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 usa “C₀ alquilo” o “C₀ alquilenos”, pretende denotar un enlace directo.

10 “Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración ya sea lineal o ramificada con la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o varios, con preferencia uno o dos enlaces dobles de carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “C₂ a C₆ alquenilo” o “AlqueniloC₂₋₆” (o alquenileno), pretende incluir grupos
15 alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. 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.

“Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de
20 configuración ya sea lineal o ramificada que tiene uno o varios, con preferencia uno a tres enlaces triples de carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “C₂ a C₆ alquinilo” o “C₂₋₆ alquinilo” (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

25 El término “alcoxi” o “alquiloxi” se refiere a un grupo –O-alquilo. “alcoxi C₁ a C₆” o “alcoxi C₁₋₆” (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De modo similar, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad con la cantidad indicada de
30 átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

“Halo” o “halógeno” incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). “Haloalquilo” pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de

cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o varios halógenos. Los ejemplos del haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo” que pretenden incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituido con 1 o varios átomos de flúor.

“Haloalcoxi” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo tal como se definió con anterioridad con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C₁ a C₆” o “haloalcoxi C₁₋₆”, pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De modo similar, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” representa un grupo haloalquilo tal como se definió con anterioridad con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo ciclados, lo que incluye sistemas de anillos mono-, bi- o policíclicos. “cicloalquilo C₃ a C₇” o “cicloalquilo C₃₋₇” pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en la definición de “cicloalquilo”.

Tal como se usa en la presente, “carbociclo” o “residuo carbocíclico” pretende implicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillos hidrocarbonados bicíclicos o tricíclicos de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales 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]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Tal como se mostró con anterioridad, los anillos en puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa,

son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término “carbociclo”, pretende incluir “arilo”. Un anillo en puente se produce cuando o varios átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre
5 convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes también en el puente.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carbociclo bicíclico” o “grupo carbocíclico bicíclico” pretende implicar un sistema de anillos carbocíclicos estable de 9
10 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. Uno de los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo benzofusionado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir con su grupo pendiente en cualquier átomo de carbono que resulta en una estructura
15 estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un 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 “espirocarbociclo bicíclico” se refiere a
20 grupo hidrocarbonado policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado espiroátomo), en donde uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugados. Con preferencia, un espirocarbociclo bicíclico tiene 6 a 14 miembros, con mayor preferencia, de 7 a 10 miembros. El espirocarbociclo
25 bicíclico puede ser un espiro anillo de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros.

Los grupos “arilo” se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son
30 bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). “C₆ o C₁₀ arilo” o “C₆₋₁₀ arilo” se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, “arilo”, “C₆ o C₁₀ arilo” o “C₆₋₁₀ arilo” o “residuo aromático” puede no estar sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, con preferencia 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F,

Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

El término “bencilo”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, con preferencia 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Tal como se usa en la presente, el término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” pretende implicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos está fusionado con un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido con un grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Cuando se usa el término “heterociclo”, pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo,

isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenedioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, 5 oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 10 pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-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, 15 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También están incluidos el anillo fusionado y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

Los ejemplos de los heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 20 imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, 25 octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, 30 imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También están incluidos el anillo fusionado y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

Tal como se usa en la presente, la expresión “bicíclico heterociclo” o “grupo

heterocíclico bicíclico” pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno de los cuales está fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido con su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente puede estar sustituido en el átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 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, chromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende implicar hidrocarburos aromáticos estables monocíclicos y policíclicos que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomo tales como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzitiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están 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 azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también están incluidas en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o varios átomos (es decir, C, O, N o S) unen 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 de carbono-nitrógeno. Se observa que un
5 puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término “contraión” se usa para representar una especie con carga negativa
10 tales como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo de puntos dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo pueda ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Tal como se menciona en la presente, el término “sustituido” implica que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo no hidrógeno, siempre
15 que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos están reemplazados en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se considera sustituido con un grupo carbonilo o un enlace doble, se
20 pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, tal como se usa en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento
25 con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Así, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente
30 o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición de cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra un grupo sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y en cada aparición R está seleccionado, de modo independiente, de la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o

variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces este sustituyente se puede unir con cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo en el que tal sustituyente está unido con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 La frase “farmacéuticamente aceptables” se emplea en la presente para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son apropiados, dentro del alcance de juicio médico, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y/u otro problema o complicación, correlacionados con una relación razonable de
15 riesgo/beneficio.

Tal como se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto principal se modifica preparando su ácido o base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales minerales o de ácidos orgánicos de sales de grupos básicos
20 tales como aminas; y sales alcalinas 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 principal formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como
25 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
30 isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto principal que contiene un resto básico o ácido por medio de métodos químicos convencionales. En general, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una

cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales apropiadas se hallan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing
5 Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden tener formas profarmacológicas. Cualquier compuesto que se convertirá in vivo para proporcionar un agente bioactivo (es decir, un compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu
10 de la invención. Se conocen bien diversas formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de estos derivados profarmacológicos, ver:

- 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., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", *A
15 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).

20 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos mediante la hidrólisis en el cuerpo para obtener compuestos de la fórmula I *per se*. Estos profármacos se administran con preferencia por vía oral cuando la hidrólisis en muchas instancias se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración
25 parenteral se puede usar cuando el éster *per se* es activo o en aquellas instancias en las que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la fórmula I incluyen AlquiloC1-6, C₁₋₆ alquil-bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆ alcanoil-oxi-AlquiloC1-6 (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), C₁₋₆ alcoxi-
30 carboniloxi-AlquiloC1-6 (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos utilizados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Estos ésteres pueden ser preparados por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de los profármacos es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, King, F. D., ed., en *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*
5 *Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo
10 general, entre otros, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa de hidrógeno ordinario. El deuterio puede estar representado por símbolos tales como “ ^2H ” o “D”. El término “deuterado” en la presente, propiamente dicho o utilizado para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que está
15 unido a los carbonos, con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Los compuestos isotópicamente rotulados de la invención se pueden preparar en general por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en la presente, mediante el uso de un
20 reactivo isotópicamente rotulado apropiado en lugar del reactivo no rotulado empleado de otra forma. Estos compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unir proteínas blanco o receptores o para compuestos de imágenes de esta invención ligados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

25 “Compuesto estable” y “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir a un aislamiento a un grado de utilidad de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S(O)}_2\text{H}$ o S(O)H .

30 El término “solvato” implica una asociación física de un compuesto de esta invención con una o varias moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye ligación de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o varias moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el

solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición sin orden. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. “Solvato” comprende solvatos en fase de solución y aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen en general en la técnica.

Las abreviaturas tal como 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 o horas, “ta” para temperatura ambiente, “RT” para tiempo de retención, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “sat” para saturado, “MW” para peso molecular, “pf” para punto de fusión, “ee” para exceso enantiomérico, “MS” o “Espec de masa” para espectrometría de masa, “ESI” para espectroscopia de masa de ionización por electronebulización, “HR” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masa de alta resolución, “LCMS” para espectrometría de masa por cromatografía líquida, “HPLC” para cromatografía líquida de alta presión, “RP HPLC” para HPLC en fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa fina, “RMN” para espectroscopia por resonancia magnética nuclear, “nOe” para espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, “¹H” para protón, “δ” para delta, “s” para singulete, “d” para doblete, “t” para triplete, “q” para cuarteto, “m” para multiplete, “br” para amplio, “Hz” para hertz y “α”, “β”, “R”, “S”, “E” y “Z” son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
Ph	Fenilo

Bn	Bencilo
Boc	<i>ter</i> -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- <i>ter</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
Reactivo de BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	Acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIC o DIPCDI	Diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hünig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
cDNA	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	Filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triiciclohexilfosfina)rutenio
HCl	Ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfatO de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOAc	Acetato de potasio
K ₃ PO 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 ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	Sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	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)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl 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	Oxido de sílice
SnCl ₂	Cloruro de estaño (II)
TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TMA	trimetilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

TMSCHN ₂	Trimetilsilildiazometano
T3P [®]	Anhídrido de ácido propanfosfónico
TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una cantidad de maneras conocidas del experto en la técnica de la síntesis orgánica.

IV. BIOLOGÍA

5 *Ensayos in vitro*

La efectividad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK se puede determinar en 30 µL de solución de ensayo que contenía 20 mM de HEPES, pH 7,5, 20 mM de MgCl₂, 0,015 % de Brij-35, 4 mM de DTT, 5 µM de ATP y 1,5 µM de sustrato peptídico (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (SEQ ID NO. 1). Los compuestos se disolvieron en DMSO de modo que la concentración final de DMSO fuera de < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho quinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó por la adición de EDTA y los péptidos fosforilados y no fosforilados separados mediante el uso de una lectora LABCHIP[®] 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistían en ensayos que no contenían compuesto y los antecedentes consistían en ensayos que contenían enzima y sustrato, pero tenían EDTA desde el comienzo de la reacción para inhibir la actividad de quinasa. Los compuestos se ensayaron en formato de dosis-respuesta y la inhibición de la actividad de la quinasa se calculó a cada concentración de compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron mediante el uso de un programa de ajuste de la curva para determinar la IC₅₀; es decir, la concentración del compuesto requerido para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa.

Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK2 anterior y se halló que tienen actividad inhibidora de ROCK2. Su actividad inhibidora de ROCK2 (valores de IC₅₀) de ≤ 3 µM (3000 nM) se observó y se mostró en la Tabla A de abajo.

Tabla A

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
1	42,7
2	20,0

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
3	68,8
4	20,1
5	52,6
6	25,6
7	4,8
8	5,4
9	349,0
10	27,4
11	23,3
12	40,1
13	575,8
14	14,1
15	12,5
16	136,7
17	18,5
18	13,4
19	10,5
20	6,8
21	18,9
22	7,0
23	77,7
24	1479,4
25	6,4
26	25,4
27	13,8
28	551,1
29	254,0
30	7,7
31	73,3
32	29,9
33	347,4

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
34	17,2
35	202,0
36	22,4
37	259,3
38	426,1
39	2404,7
40	136,5
41	55,6
42	13,7
43	119,0
44	25,2
45	25,0
46	359,4
47	113,1
48	685,3
49	449,9
50	322,2
51	44,8
52	33,9
53	22,0
54	253,0
55	78,3
56	53,2
57	15,9
58	203,8
59	5,3
60	35,5
61	55,5
62	11,6
63	6,1
64	11,4

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
65	141,4
66	225,2
67	142,0
68	108,0
69	4,5
70	45,4
71	8,7
73	1157,8
75	26,7
76	6,8
77	633,9
78	3100,9
79	22,2
80	2340,0
81	323,2
82	20
83	9,7
84	2,2
85	144,3
86	85,9
87	156,2
88	35,0
89	716,4
90	114,3
91	330,5
92	190,7
93	1457,1
94	39
95	79,0
96	125,6
97	12

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
98	25,7
99	67,1
100	36,6
101	6
102	8
103	5
104	2041,4
105	132,5
106	587,2
107	1832,9
108	1869,4
109	329,9
110	12,2
111	105,9
112	205,1
113	53,1
114	115,0
115	31,2
116	71,6
117	58,7
118	639,0
119	351,4
120	804,7
121	18,3
122	116,8
123	241,3
124	90,4
125	316,3
126	46,4
127	112,8
128	83,2

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
129	702,3
130	611,1
131	1171,0
132	222,6
133	20,2
134	143,1
135	390,3
136	112,4
137	150,2
138	22,0
139	207,7
140	62,1
141	203,5
142	60,3
143	108,7
144	366,6
145	111,0
146	5,2
147	2,9
148	52,7
149	14,5
150	7,1
151	13,6
152	6,3
153	0,8
154	2,3
155	2,7
156	4,3
157	10,9
158	4,6
159	1,1

Ejemplo N°.	Actividad de ROCK2 IC ₅₀
160	1,6
161	223,4
162	162,0

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas de dosis
5 orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación programada), pastillas, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Estos se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas mediante las formas de dosis bien conocidas por los expertos en las técnicas
10 farmacéuticas. Estos se pueden administrar solos, pero en general se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre una base de la ruta elegida de administración y práctica farmacéutica estándar.

La expresión “composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un portador
15 farmacéuticamente aceptable adicional. Un “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a los medios aceptados generalmente en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a los animales, en particular, mamíferos, que incluyen, a saber, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes,
20 agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensado, de acuerdo con la naturaleza del modo de administración y formas de dosis. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con numerosos factores bien dentro del alcance de los expertos en
25 la técnica. Estos incluyen, entre otros: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el paciente al que se administra la composición que contiene el agente; la vía deseada de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una variedad de formas de dosis sólidas y semisólidas. Tales

portadores pueden incluir numerosos ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, tales ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una variedad de motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la técnica. Las descripciones de portadores
5 farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores involucrados en su selección, se hallan en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

El régimen de dosis para los compuestos de la presente invención variarán, obviamente, de acuerdo con factores conocidos, tales como las características
10 farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; las especies, edad, sexo, salud, afección médica, y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase del tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido
15 para evitar, contrarrestar, o detener el progreso del trastorno.

A modo de guía general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y con máxima preferencia
20 entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis de máxima preferencia variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de tasa constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, cuatro o cinco veces por día.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por
25 administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, vía intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede proporcionar en forma continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para la administración intramuscular y subcutánea que aseguran una
30 liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuadas, o por medio de vías transdérmicas, mediante el uso de parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración

de dosis será, obviamente, continua más que intermitente a lo largo del régimen de dosis.

Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes, o portadores farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en la presente como portadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires, y jarabes, y compatible con prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tal como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosis 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 de xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de administración por liposomas, tal como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco dirigible. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, 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 poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianocilatos, y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

5 Las formas de dosis (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará comúnmente presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-95 % en peso sobre la base del peso total de la composición.

10 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 obtener comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de
15 medicación durante un período de horas. Los comprimidos prensados se pueden recubrir con azúcar o recubrir con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubrir con una capa entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosis líquidas para administración oral puede contener colorante y
20 saborizante para aumentar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral con preferencia contienen una sal hidrosoluble del
25 ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias buffer. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, sea solo o combinado, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tal como cloruro de benzalconio, metil-o propil-parabeno, y
30 clorobutanol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por “administrado en combinación” o “terapia de combinación” se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en forma

concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o en forma sucesiva en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo. En consecuencia, cada componente se puede administrar en forma separada pero suficientemente cercanos en el tiempo de modo de proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo como un estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de ROCK. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigación farmacéutica que involucra ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida para un compuesto con una actividad desconocida. Esto puede asegurar al experimentador que el ensayo se está realizando apropiadamente y proporcionar una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo fue un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para analizar su efectividad.

La presente invención también abarca un artículo de manufactura. Como se usa en la presente, el artículo de manufactura se considera que incluye, entre otros, kits y envases. El artículo de manufactura de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada en el primer recipiente, donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este; 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 forma de realización, 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 además puede comprender: (d) un segundo recipiente, donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte, y/o venta individual/a granel. El primer recipiente se considera que abarca un frasco,

tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, 5
opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), contenedor, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo, 10
bolsas de papel o plástico), bolsitas, y sacos. El prospecto se puede unir físicamente al exterior del primer recipiente por medio de cinta, pegamento, ganchitos u otro método de fijación, o puede estar apoyado dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Alternativamente, el prospecto se ubica en el exterior del 15
segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto se fije físicamente por medio de cinta, pegamento, ganchitos u otro método de fijación. Alternativamente, puede ser adyacente a o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

El prospecto es una etiqueta, marca, marcador, etc. que cita la información 15
relativa a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información mencionada usualmente será determinada por la agencia regulatoria que gobierna el área en que se vende el artículo de manufactura (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Con preferencia, el prospecto cita 20
específicamente las indicaciones para las cuales se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el cual la persona puede leer la información contenida en ella. Con preferencia, el prospecto en un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con base adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por 25
ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de formas de realizaciones ejemplificativas que se dan a modo de ilustración de la invención y no se consideran una limitación de esta. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado mediante el uso de los métodos 30
descriptos en la presente.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis generales para preparar

compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no significan limitación de las posibles técnicas que los expertos en la materia pueden usar para preparar los compuestos descritos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. En forma adicional, se pueden realizar diversas etapas en la síntesis en una secuencia alternada a fin de proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

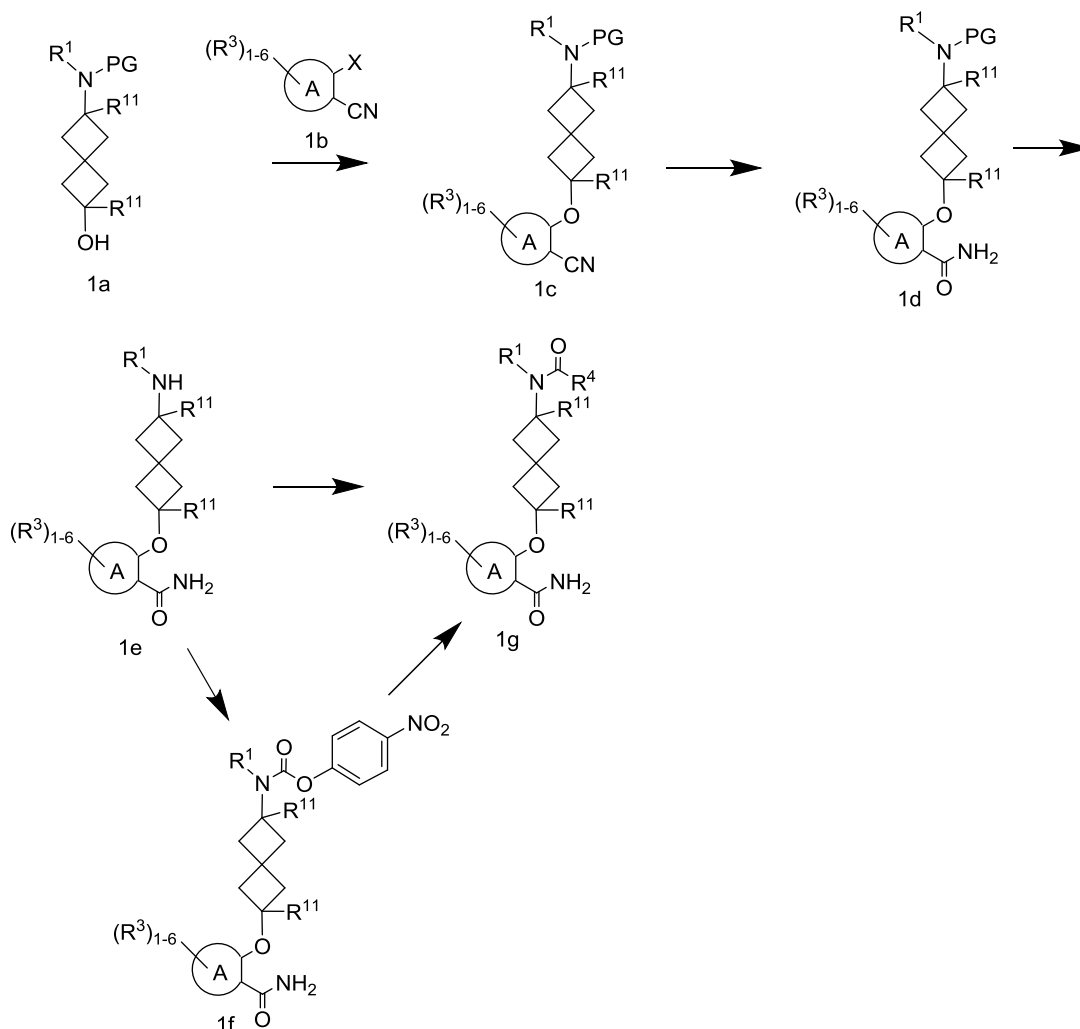
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos expuestos de aquí en adelante. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar por la separación de producto racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los ejemplos de compuestos se pueden preparar por métodos conocidos por dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, que proporcionan productos enantioenriquecidos después de la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una cantidad de modos conocidos por un experto en la técnica de las síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante el uso de los métodos descritos más abajo, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de ella como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen entre otros los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente o en una mezcla de solventes apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están llevando a cabo. Se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá una evaluación para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso en particular frente a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración mayor en la planificación de cualquier vía de síntesis en este caso es la juiciosa elección del grupo protector utilizado

para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas del experto entrenado es de Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).

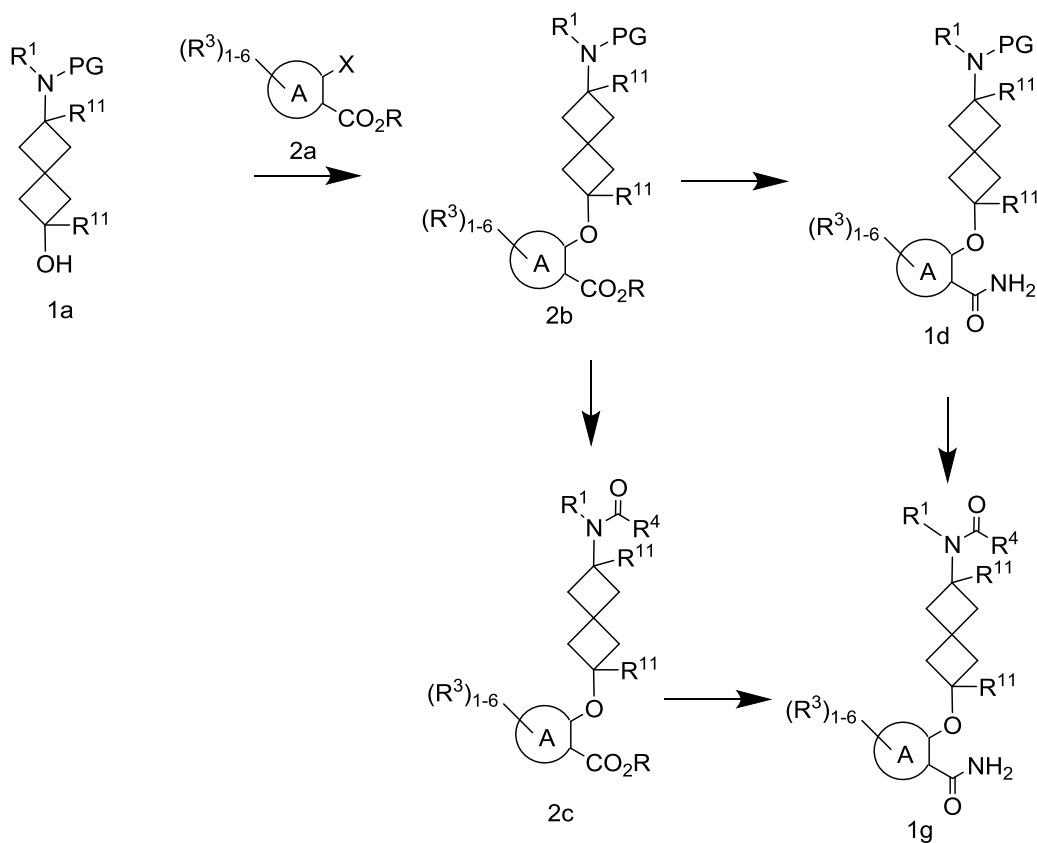
5 Esquema 1



El esquema 1 muestra la síntesis del compuesto 1g a partir de alcohol de espiroheptano 1a y heteroarilnitrilo 1b. El alcohol de espiroheptano 1a y el heteroarilnitrilo 1b son asequibles en comercios o se pueden preparar por medio de métodos conocidos. El tratamiento de alcohol 1a con una base como NaH, seguido por adición al heteroarilnitrilo 1b, donde X es un grupo saliente como F, Cl, Br o mesilato. Alternativamente, el acoplamiento entre 1a y 1b (cuando X = OH) se puede llevar a cabo por medio de reacción de Mitsunobu, mediante el uso de reactivos tales como trifenilfosfina y DIAD. Cuando $R_6 = H$, la reacción con un reactivo electrofílico en presencia de base da el producto 1c, donde R_6 es un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido. R_6 puede derivarse luego después de la instalación en 1c o en compuestos

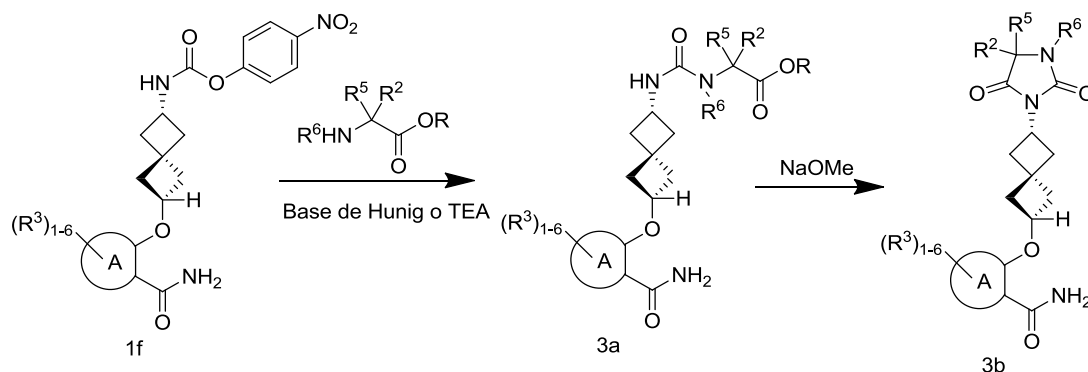
posteriores. El intermediario de nitrilo 1c se puede convertir en la amida primaria 1d por tratamiento con K_2CO_3/MgO y H_2O_2 . La remoción de un grupo protector (PG) en 1d, por medios apropiados en base al grupo protector particular, da la amina 1e. Cuando $R_6 = H$, la aminación reductiva con una cetona o aldehído apropiados mediante el uso de un reactivo como $NaBH_3CN$ o $Na(OAc)_3BH$ da el producto 1e, donde R_6 es un grupo alquilo o alquilo sustituido. R_6 también se puede derivar después de la instalación en 1e o en posteriores compuestos. La amina 1e se convierte directamente en 1g (amida, carbamato o urea) por tratamiento con reactivos apropiados. Las amidas se pueden formar por acoplamiento de ácidos carboxílicos, mediante el uso de un reactivo de acoplamiento tal como BOP, T3P o HATU o por reacción con un cloruro de ácido. Los carbamatos se pueden preparar por reacción con un reactivo de cloroformiato y una base como TEA o DIEA. Las ureas se pueden formar por tratamiento con un isocianato. De modo alternativo, la reacción de la amina 1e con cloroformiato de 4-nitrofenilo da el carbamato 1f. El tratamiento de 1f con un alcohol en presencia de base da el producto de carbamato 1g. El tratamiento de 1f con una amina en presencia de base da el producto de urea 1g.

Esquema 2



El Esquema 2 muestra la síntesis del compuesto 1g a partir de alcohol de espiroheptano 1a y éster de heteroarilo 2a. El alcohol de espiroheptano 1a y éster de heteroarilo 2a son asequibles en comercios o se pueden preparar por métodos conocidos. El tratamiento de alcohol 1a con una base como NaH, seguido por la adición al éster de heteroarilo 2a, donde X es un grupo saliente tales como F, Cl, Br o mesilato. De modo alternativo, el acoplamiento entre 1a y 2a (cuando X = OH) se puede llevar a cabo por medio de una reacción de Mitsunobu, mediante el uso de los reactivos tales como trifenilfosfina y DIAD. El éster 2b se puede convertir luego en la amida 1d, ya sea directamente por tratamiento con amoníaco o gradualmente por saponificación con LiOH y posterior formación de amida con amoníaco y un reactivo de acoplamiento como BOP. 1d se convierte en 1g, como se muestra en el Esquema 1. De modo alternativo, la remoción de un grupo protector (PG) en 1d, por medios apropiados en base al grupo protector particular, da una amina, que se convierte en 2c (amida, carbamato o urea) por tratamiento con reactivos apropiados, como en el Esquema 1. El éster 2c se puede convertir en amida 1g como se describió con anterioridad para la conversión de 2b a 1d.

Esquema 3



El Esquema 1 muestra la síntesis de hidantoína 3b a partir de carbamato 1f. El carbamato 1f se puede tratar con ésteres de aminoácidos (donde R = Me, Et y R₃ = H, alquilo, arilo; ya sea asequibles en comercios o preparados por métodos conocidos) para obtener la urea 3a. La urea 3a se puede ciclar luego en hidantoína 3b por tratamiento con NaOMe.

La purificación de los intermediarios y productos finales se llevó a cabo ya sea por cromatografía en fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo mediante el uso de cartuchos preempaquetados de SiO₂ eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc, DCM y MeOH, a menos que se indique otra cosa. La HPLC

preparativa en fase inversa se llevó a cabo mediante el uso de columnas C18 que se eluyen con gradiente del solvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y solvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes del solvente A (90 % de agua, 10 % de CH₃CN, 0,1 % de TFA) y solvente B (10 % de agua, 90 % de CH₃CN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes del solvente A (98 % de agua, 2 % de CH₃CN, 0,05 % de TFA) y solvente B (98 % de CH₃CN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100mm, 25 min de gradiente del 0-100 % de B. A = H₂O/CH₃CN/TFA 90:10:0,1. B = CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1

10 A menos que se establezca otra cosa, el análisis de los productos finales se llevó a cabo por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: Waters Acquity UPLC 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; 15 gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego se mantuvo durante 0,75 minutos al 100 % de B; flujo: 1,11 mL/min.

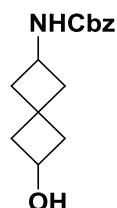
Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0,1 % de TFA; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B 20 durante 3 minutos, luego se mantuvo durante 0,75 minutos al 100 % de B; flujo: 1,11 mL/min.

Método C: columna SunFire C18 (3,5 µm, 3,0 × 150 mm). Elución de gradiente (1,0 mL/min) del 10-100 % de solvente B durante 10 min y luego 100 % del solvente B durante 5 min. El solvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y 25 solvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

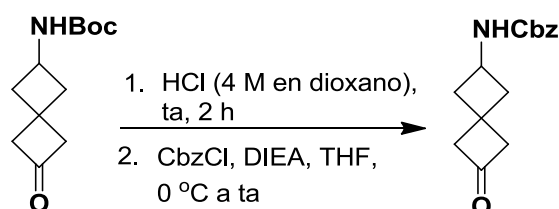
Método D: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 3,0 × 150 mm). Elución de gradiente (1,0 mL/min) del 10-100 % del solvente B durante 10 min y luego 100 % del solvente B durante 5 min. El solvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y solvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 220 30 nm).

Método E. Phenomenex Luna C18 (2 µm 2,0x30 mm). Elución de gradiente (1,0 mL/min) del 0-100 % del solvente B durante 2 min y luego 100 % del solvente B durante 1 min. El solvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y el solvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm).

Intermediario 1. Preparación de (6-hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo.

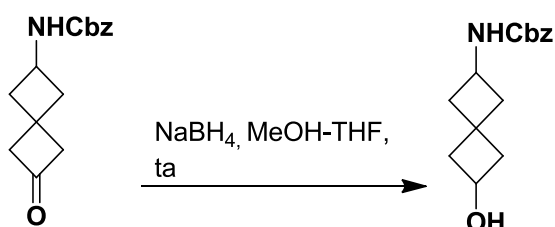


Intermediario 1A. Preparación de (6-oxoestero[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo.



El (6-oxoestero[3.3]heptan-2-il)carbamato de ter-butilo (0,150 g, 0,666 mmol) asequible en el comercio se disolvió en HCl (4 M en dioxano) (5,0 mL, 20 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó con Et₂O (4 x 10 mL) y luego se secó a alto vacío. La aminoesteroacetona desprotegida, sal de HCl se suspendió en THF anhidro (5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Cbz-Cl (0,105 mL, 0,732 mmol) luego se añadió gota a gota, seguido por adición inmediata de DIEA (0,291 mL, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de MeOH (0,5 mL), se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase normal para dar (6-oxoestero[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,15 g, 89 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. MS (ESI) *m/z*: 260,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 (s, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,95 (br s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 3,14 (br d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H).

Intermediario 1.



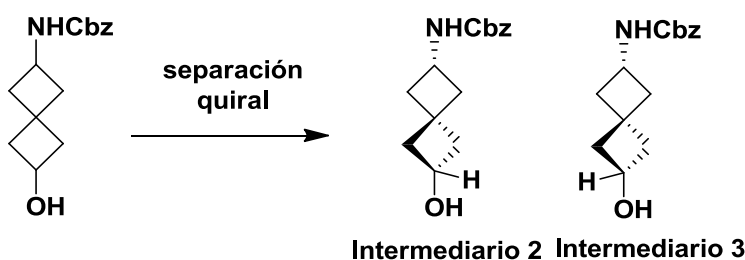
(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,153 g, 0,590 mmol) se disolvió en THF anhidro (3 mL)/MeOH (3 mL) y se enfrió hasta 0 °C. NaBH₄ (0,033 g, 0,89 mmol) se añadió en una porción y se agitó a 0 °C durante 30 min antes de dejar que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 30 min más, la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de NH₄Cl saturado (1 mL). Los solventes orgánicos se removieron por concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL) y se trató con NH₄Cl saturado (25 mL). Después de 5 min, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,154 g, 0,589 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS (ESI) *m/z*: 262,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 (s, 5H), 5,10 - 4,95 (m, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (br s, 3H), 2,47 - 2,13 (m, 4H), 1,94 - 1,70 (m, 4H).

15

Intermediario 2. Preparación de ((*aR*)-6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo

Intermediario 3. Preparación de ((*aS*)-6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo

20



Intermediario 1 (100 mg, 0,383 mmol) se sometió a HPLC prep quiral (Instrumento: solución PIC Prep SFC; columna: Chiralpak IF, 30 x 250 mm, 5 micrones; fase móvil: 15 % de MeOH + 0,1 % de DEA / 85 % de CO₂; condiciones de flujo: 85 mL/min, 150 Bar, 40 °C; longitud de onda del detector: 220 nm) para obtener el Intermediario 2 (48 mg, 48 % de rendimiento), seguido por el Intermediario 3 (47 mg, 47 % de rendimiento), ambos como sólidos blanquecinos.

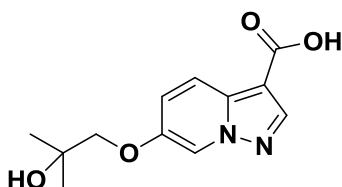
Intermediario 2: MS (ESI) *m/z*: 262,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 5H), 5,08 (br s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,20 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,47 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H),

30

1,99 - 1,80 (m, 4H).

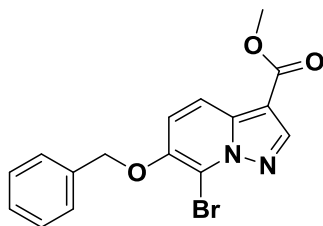
Intermediario 3: MS (ESI) m/z : 262,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 5H), 5,08 (br s, 2H), 4,81 (br s, 1H), 4,20 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,10 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,29 (dt, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 4H)

Intermediario 4. Preparación de ácido 6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo-[1,5- α]piridin-3-carboxílico.



6-hidroxipirazolo[1,5- α]piridin-3-carboxilato de etilo (0,250 g, 1,21 mmol) se suspendió en MeCN (10 mL), luego se añadieron 2,2-dimetiloxirano (1,62 mL, 18,2 mmol), K₂CO₃ (0,67 g, 4,9 mmol) y agua (0,667 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo 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 LiOH (1 M ac.) (3,64 mL, 3,64 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para obtener el Intermediario 4 (0,19 g, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 251,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, 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).

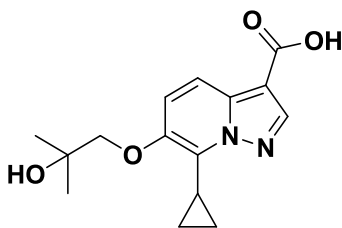
Intermediario 5. Preparación de 6-(benciloxi)-7-bromopirazolo[1,5- α]piridin-3-carboxilato de metilo.



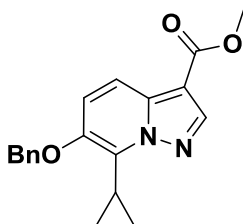
TFA (30 mL) se colocó en el recipiente de base redonda equipado con un agitador magnético y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C bajo Ar. (mesitilsulfonil)oxycarbamato de *ter*-butilo (6,34 g, 20,0 mmol) se añadió en porciones durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h bajo Ar. La mezcla de

reacción luego se neutralizó por la adición de agua helada (100 mL) y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (150 mL), el sólido se filtró y se lavó con agua fría hasta pH~7,0. El sólido obtenido se disolvió en DCM (75 mL) y se agitó con Na₂SO₄ a 0 °C durante 15 min para remover agua residual. Na₂SO₄ se removió por filtración y la solución de DCM se añadió a una solución fría (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. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (100 mL), luego se añadieron propiolato de metilo (2,86 mL, 32,1 mmol) y K₂CO₃ (6,66 g, 48,2 mmol) en forma secuencial. La suspensión resultante 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 (250 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar el Intermediario 5 (0,88 g, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 360,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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 6. Preparación de ácido 7-Ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico.



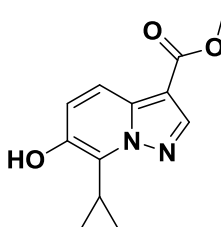
Intermediario 6A. Preparación de 6-(benciloxi)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermediario 5 (350 mg, 0,969 mmol), ácido ciclopropilborónico (333 mg, 3,88 mmol), acetato de paladio (II) (11,0 mg, 0,0480 mmol), tetrafluoroborato de

triciclohexilfosfonio (35,7 mg, 0,0970 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (617 mg, 2,91 mmol) se colocaron en un vial a presión y la mezcla de reacción se desgasificó (3x Ar/vacío). Tolueno (10 mL) y agua (0,2 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se desgasificó otra vez. El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 16 h. El volumen del solvente se redujo a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar el Intermediario 6A (280 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 323,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 6B. Preparación de 7-ciclopropil-6-hidroxipirazolo-[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



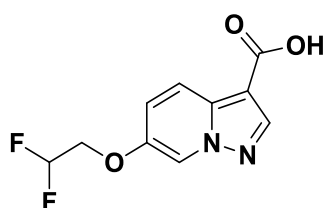
El Intermediario 6A (150 mg, 0,465 mmol) se disolvió en THF (4 mL)/MeOH (4 mL) y se añadió TEA (0,324 mL, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se añadió paladio sobre carbón (10 % en peso) (49,5 mg, 0,0470 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm; balón) durante 1 h. Pd-C se filtró mediante el uso de un filtro de membrana y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Intermediario 6B (100 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 233,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 6.

El Intermediario 6B (0,050 g, 0,22 mmol) se suspendió en MeCN (2,0 mL), luego se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,288 mL, 3,23 mmol), K₂CO₃ (0,119 g, 0,861 mmol) y agua (0,133 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo 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 LiOH (1 M ac.) (0,646

mL, 0,646 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para obtener el Intermediario 6 (0,037 g, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 291,0 ($M+H$)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

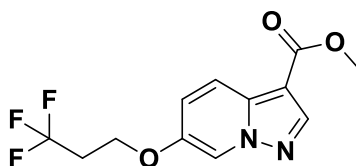
Intermediario 7. Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico.



10

El 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,39 mmol) se suspendió en MeCN (3,0 mL), luego se añadieron trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,062 mL, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (0,379 g, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo 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 LiOH (1 M ac.) (1,94 mL, 1,94 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para obtener el Intermediario 7 (0,064 g, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 243,0 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN: (500 MHz, DMSO-d₆) 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). ¹⁹F-RMN: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -125,92 (s, 2F).

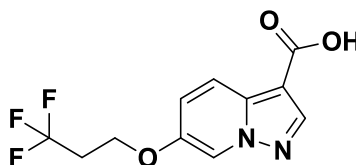
25 **Intermediario 8. 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo.**



El 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,520

mmol), 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,096 mL, 1,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,394 g, 1,56 mmol) se colocaron en un vial a presión. El tolueno anhidro (5 mL) y tri-*N*-butilfosfina (0,390 mL, 1,56 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de MeOH (1 mL), se diluyó con EtOAc (50 mL), se añadió Celite y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (carga sólida en Celite, gradiente del 0-60 % de EtOAc/DCM) para dar el Intermediario 8 (0,064 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 289,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN: (500 MHz, 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). ¹⁹F-RMN: (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -63,03 (s, 3F).

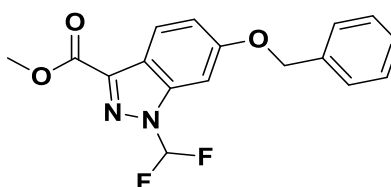
Intermediario 9. Preparación de ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El Intermediario 8 (0,675 g, 2,34 mmol) se disolvió en MeOH (24,0 mL)/THF (24,0 mL) y LiOH (7,03 mL, 7,03 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se irradió a 100 °C durante 15 min antes de acidificar con solución 1,0 N de HCl y luego se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el Intermediario 9 (0,61 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H).

25

Intermediario 10. Preparación de 6-(benciloxi)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo

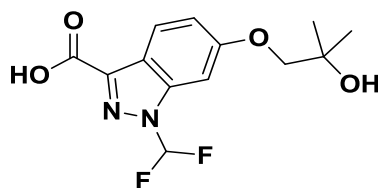


El 6-benciloxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo en THF se añadió gota a gota

a una suspensión de NaH en THF y se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. El clorodifluorometano luego se burbujeó en la mezcla de reacción, el vial se selló y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en Celite. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar el Intermediario 10 (75 %). MS (ESI) m/z : 333,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

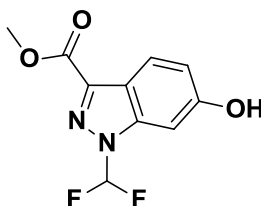
10

Intermediario 11. Preparación de ácido 1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermediario 11A. Preparación de 1-(difluorometil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

15



10 % Pd-C (0,056 g, 0,053 mmol) se añadió al Intermediario 10 (0,176 g, 0,530 mmol) en MeOH (15 mL)/ EtOAc (5 mL) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante la noche. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró para obtener el Intermediario 11A. Este material se usó en la siguiente reacción con ulterior purificación. MS (ESI) m/z : 242,9 (M+H)⁺.

20

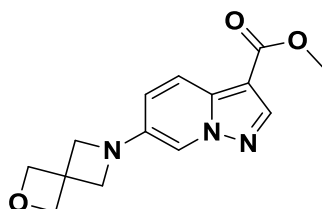
Intermediario 11.

Una solución del Intermediario 11A (0,128 g, 0,529 mmol) en CH₃CN (3 mL)/agua (0,2 mL) se trató con K₂CO₃ (0,292 g, 2,11 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (1,408 mL, 15,86 mmol) y se irradió en el reactor de microondas a 120 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se descartó. La capa acuosa restante se acidificó con solución 1,0 N de HCl y se extrajo con EtOAc.

25

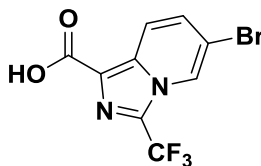
La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el Intermediario 11 (0,063 g, 40 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 300,9 (M+H)⁺.

5 **Intermediario 12. Preparación de 6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato metilo**

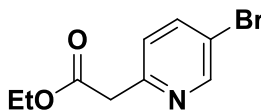


El 6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,980 mmol), acetato de Pd (II) (0,013 g, 0,059 mmol), BINAP (0,055 g, 0,088 mmol) y carbonato de cesio (0,798 g, 2,45 mmol) se colocaron en un vial a presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se añadieron tolueno (3,3 ml) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, sal de ácido 0,5 oxálico (0,155 g, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez y se agitó a 120 °C durante 16 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (0-85 % de EtOAc/DCM) para dar el Intermediario 12 (0,20 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z : 274,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,79 (s, 3H).

20 **Intermediario 13. Preparación de ácido 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico**



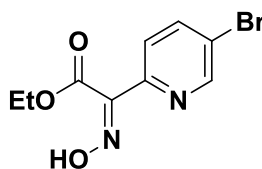
Intermediario 13A. Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de etilo



25 5-bromo-2-yodopiridina (20 g, 70 mmol) se disolvió en dioxano (90 mL). Se añadieron malonato de dietilo (13,54 g, 85,00 mmol), Cs₂CO₃ (34,4 g, 106 mmol) y ácido picolínico (1,74 g, 14,1 mmol). La suspensión se desgasificó bien por 3 ciclos de

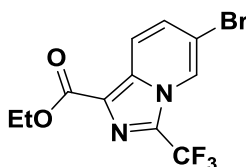
evacuación y relleno de nitrógeno. CuI (1,34 g, 7,04 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 500 mL de agua, luego se extrajo con 100 mL de EtOAc x 4. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (250 mL) y se añadió LiCl (2,99 g, 70,4 mmol) en 10 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante 3 horas (observación de producción de gas), añadiendo LiCl (250 mg) en 1 mL de agua cada 30 minutos hasta observar una doble descarboxilación en LCMS. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 500 mL de agua, luego se extrajo con EtOAc 2 x 200 mL. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente lineal del 0 % al 100 % de EtOAc. Se aisló 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (12 g, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z : 245,9 (M+H)⁺.

15 Intermediario 13B. Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo



El 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (12 g, 49 mmol) se disolvió en HOAc (60 mL). NaNO₂ (3,39 g, 49,2 mmol) en agua (15 mL) se añadió gota a gota al éster. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró en un aceite. El residuo se diluyó con 500 mL de agua y el carbonato de potasio se añadió hasta obtener un pH de 7-8, en cuyo punto se precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para aislar 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (12 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 275,0 (M+H)⁺.

Intermediario 13C. Preparación de 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo

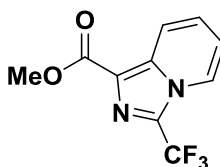


El 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de (*E*)-etilo (4,5 g, 16 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y TFA (6,25 mL) se añadió. Zinc (2,16 g, 33,0 mmol) se añadió en porciones seguido por TFAA (4,7 mL, 33,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en piridina (25 mL) y TFAA (4,7 mL, 33,0 mmol) se añadió. Después de aproximadamente 1 hora, una reacción a 60 °C se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos. El 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo (5,0 g, 90 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 337,0 (M+H)⁺.

Intermediario 13.

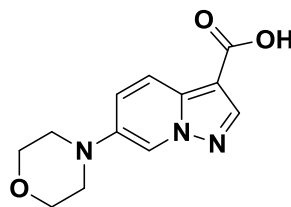
El 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de etilo (1,4 g, 4,2 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL) y se añadió NaOH (0,166 g, 4,15 mmol) disuelto en agua (10 mL) con cuidado. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción estaba completa y un sólido se precipitó. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original a presión reducida y se filtró. El sólido se secó al vacío para obtener el Intermediario 13 (1,1 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 310,8 (M+H)⁺.

Intermediario 14. Preparación de 3-(trifluorometil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilato de metilo



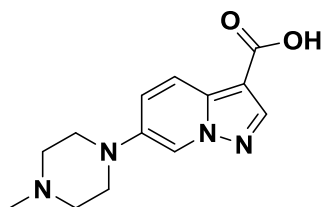
El Intermediario 14 se sintetizó de la misma forma que el Intermediario 13C sustituyendo la 5-bromo-2-yodopiridina con 2-yodopiridina. (ESI) *m/z*: 244,9 (M+H)⁺.

Intermediario 15. Preparación de ácido 6-morfolinopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



El 6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,392 mmol), acetato de Pd (II) (5,3 mg, 0,024 mmol), BINAP (0,022 g, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (0,192 g, 0,588 mmol) se colocaron en un vial a presión. La mezcla de reacción se
 5 desgasificó (3x vacío/Ar), luego se añadieron tolueno (2 mL) y morfolina (0,044 mL, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez y se agitó a 160 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Más acetato de Pd (II) (5,3 mg, 0,024 mmol), BINAP (0,022 g, 0,035 mmol) y morfolina (0,044 mL, 0,51 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a 160 °C. El solvente se removió a
 10 presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2,0 mL)/THF (2,0 mL) y se añadió LiOH (1 M ac.) (1,18 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, luego el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el Intermediario 15 (0,023 g, 24 % de rendimiento) en forma de
 15 un sólido blanquecino. (ESI) m/z : 248,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN: (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

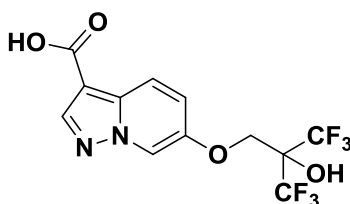
Intermediario 16. Preparación de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico, TFA



El 6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,20 mmol), 1-metilpiperazina (0,044 mL, 0,39 mmol), el BINAP (11 mg, 0,018 mmol), el acetato de Pd (II) (2,6 mg, 0,012 mmol) y el carbonato de cesio (0,16 g, 0,49 mmol) se colocaron
 25 en un vial a presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), luego se añadió tolueno (1 mL). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez y se agitó a 160 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en MeOH (1,0 mL)/THF (1,0 mL) y LiOH (1

M ac.) (0,59 mL, 0,59 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación a microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se acidificó con TFA, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el Intermediario 16 (0,015 g, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. (ESI) m/z : 261,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN: (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

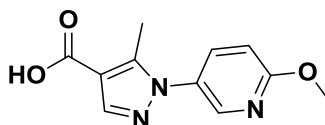
10 **Intermediario 17. Preparación de ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



El 6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,200 g, 1,04 mmol) se suspendió en MeCN (10 mL), luego se añadieron 2,2-bis(trifluorometil)oxirano (0,138 mL, 1,15 mmol), K₂CO₃ (0,432 g, 3,12 mmol) y agua (0,667 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (4,0 mL)/THF (4,0 mL) y LiOH (1 M ac.) (3,12 mL, 3,12 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para obtener el Intermediario 17 (210 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. (ESI) m/z : 359,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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). ¹⁹F-RMN: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -74,51 (s, 3F).

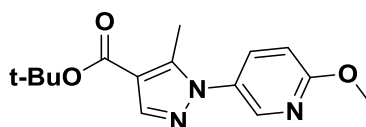
25

Intermediario 18. Preparación de ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



Intermediario 18A. 1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de

ter-butilo

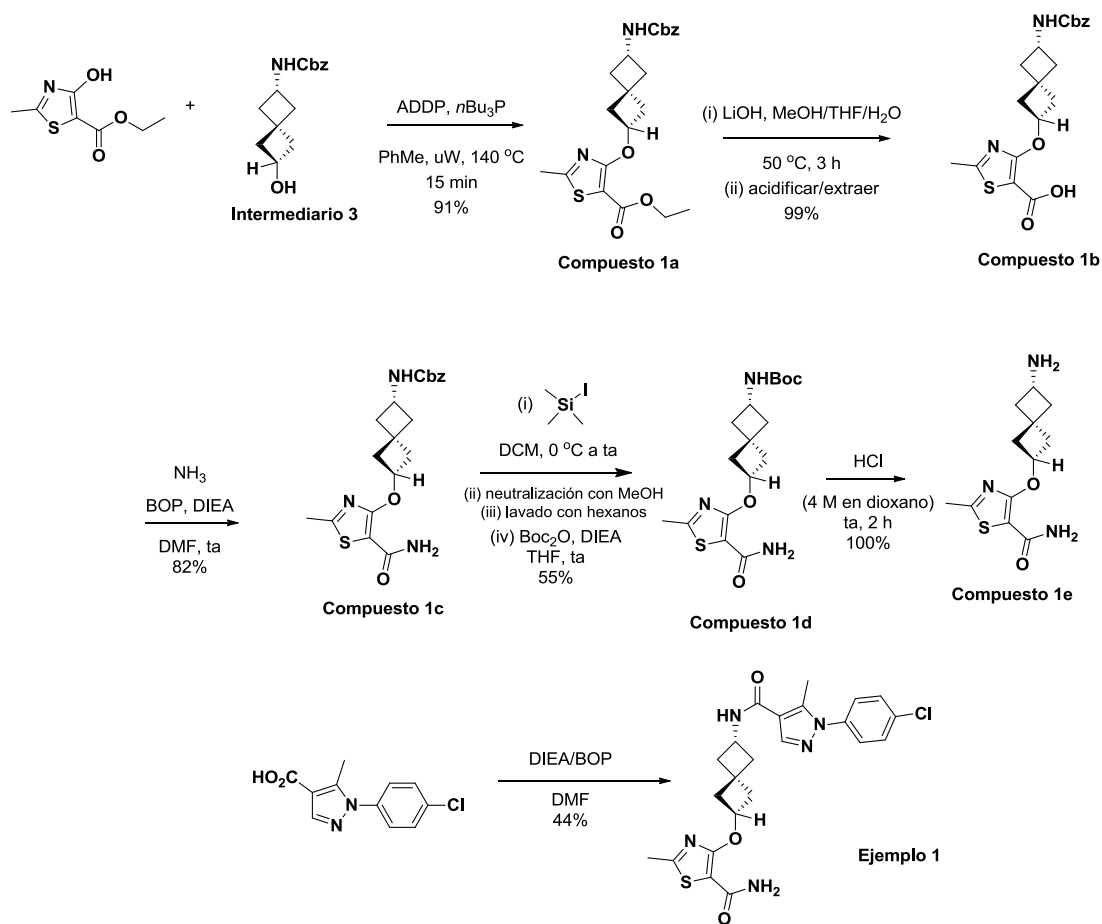


5 A una solución de 5-hidrazinil-2-metoxipiridina, HCl (82 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (2,3 mL), se añadieron 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de (*E*)-ter-butilo (100 mg, 0,469 mmol) y TEA (65,4 µl, 0,469 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (gradiente del 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el Intermediario 18A (61 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. (ESI) *m/z*: 290,1
10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

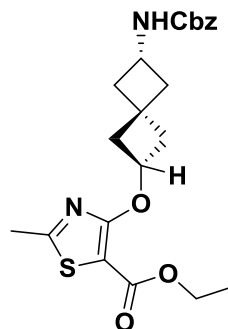
Intermediario 18.

15 A una solución de Intermediario 18A (61 mg, 0,21 mmol) en DCM (2,5 mL), se añadió TFA (0,487 mL, 6,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h, luego se concentró a presión reducida para obtener el Intermediario 18 (59 mg, 80 %). (ESI) *m/z*: 234,0 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 1. Preparación de 4-(((*aR*)-6-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)-2-metiltiazol-5-carboxamida**



Ejemplo 1A. 4-(((aR)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)-2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

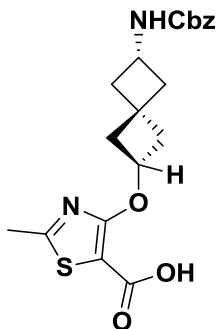


- 5 El 4-hidroxi-2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (118 mg, 0,631 mmol), ((aS)-6-hidroxi-espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (150 mg, 0,574 mmol) y 1,1'-(azidodicarbonil)dipiperidina (434 mg, 1,72 mmol) se colocaron en un vial a presión. El tolueno anhidro (12 mL) y tri-N-butilfosfina (0,430 mL, 1,72 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 15 min. La
- 10 mezcla de reacción se neutralizó por la adición de MeOH (5 mL) y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-40 % de EtOAc/DCM) para dar el Ejemplo 1A (230 mg, 91 % de rendimiento) en forma de una película incolora. MS (ESI) *m/z*: 431,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 4,82 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,29 (td, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

5

Ejemplo 1B. Ácido 4-(((*aR*)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)-2-metiltiazol-5-carboxílico

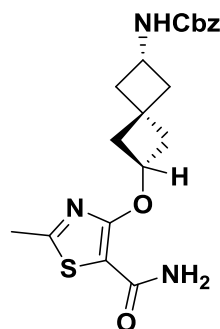


El Ejemplo 1A (225 mg, 0,523 mmol) se disolvió en MeOH (3,0 mL)/THF (3,0 mL) y LiOH (1 M ac.) (1,57 mL, 1,57 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (~10 mL), EtOAc (10 mL) se añadió y la mezcla se acidificó lentamente con HCl (1 M ac.) (1,57 mL, 1,57 mmol). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El solvente se removió al vacío para obtener el Ejemplo 1B (210 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 403,1. ¹H-RMN (500 MHz, **DMSO-*d*6**) δ ppm 7,50 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 2H), 3,89 (sxt, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H)

15

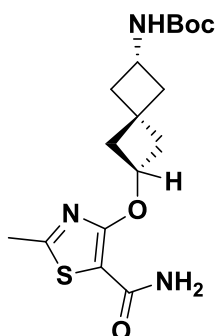
20

Ejemplo 1C. ((*aR*)-6-((5-carbamoyl-2-metiltiazol-4-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



El Ejemplo 1B (208 mg, 0,517 mmol) se disolvió en DMF anhidra (2 mL), luego se trató con amoníaco (0,5 M en dioxano) (3,10 mL, 1,55 mmol) y DIEA (0,451 mL, 2,58 mmol), seguido por BOP (297 mg, 0,672 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de MeOH (1,0 mL) y el solvente se removió a presión reducida. Al residuo semisólido se añadió EtOAc (100 mL) y agua (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x), salmuera (1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se redisolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con NaHCO₃ (sat. ac.), agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el Ejemplo 1C (171 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z: 402,1. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 (br s, 1H), 7,50 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,80 (br s, 1H), 5,08 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H)

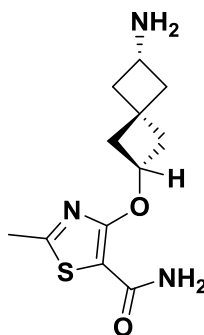
Ejemplo 1D. ((*aR*)-6-((5-Carbamoil-2-metiltiazol-4-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de ter-butilo



El Ejemplo 1C (171 mg, 0,426 mmol) se disolvió en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el yodotrimetilsilano (0,174 mL, 1,28 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego el baño de enfriamiento se removió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

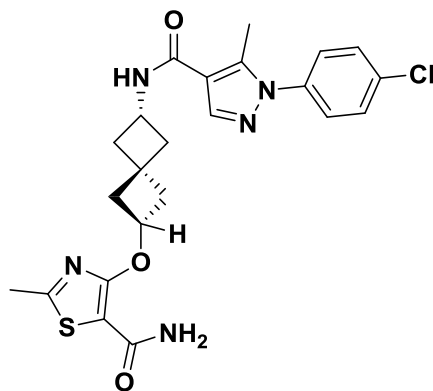
La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con cuidado con la adición de MeOH (3 mL). Los solventes volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se suspendió con sonicación en EtOAc/hexanos (1:1, ~30 mL). El solvente se decantó y los sólidos residuales/goma se sonicaron otra vez con EtOAc/hexanos (1:1, ~30 mL). El solvente se decantó y el residuo se disolvió en MeOH y luego se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón que se disolvió en THF anhidro (5 mL), luego carbonato de di-ter-butilo (0,347 mL, 1,50 mmol) se añadió, seguido por DIEA (0,327 mL, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de MeOH (1 mL), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash (gradiente del 20-100 % de EtOAc/hex) para dar el Ejemplo 1D (76 mg, 55 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. MS (ESI) *m/z*: 368,1. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 (br s, 1H), 7,05 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (quin, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 3H), 1,95 (q, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 8H)

Ejemplo 1E. 4-(((*aR*)-6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)-2-metiltiazol-5-carboxamida



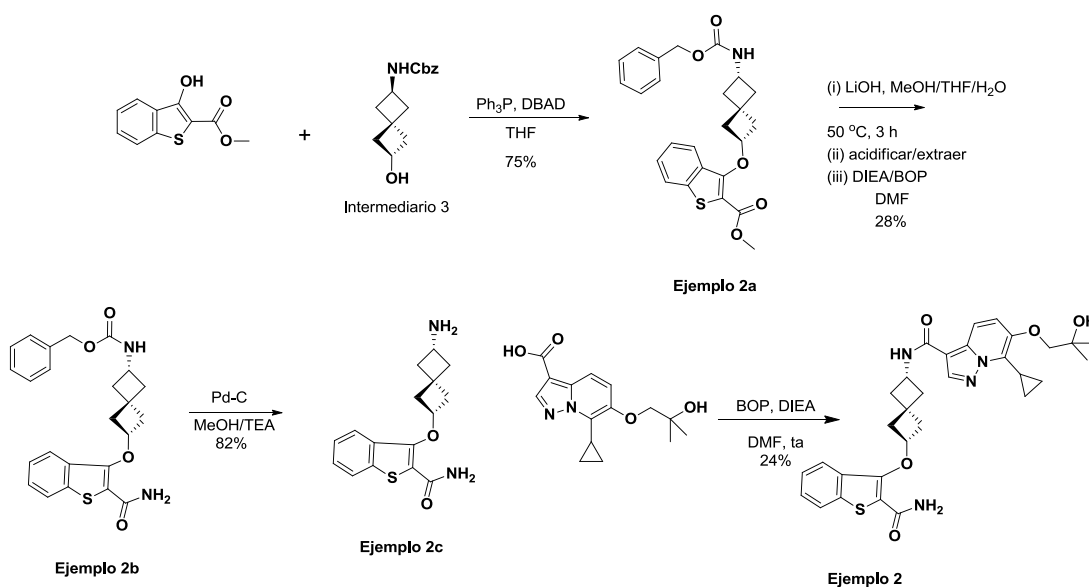
El Ejemplo 1D (76 mg, 0,21 mmol) se disolvió en HCl (4 M en dioxano) (3 ml, 12,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se coevaporó con Et₂O (2x10 mL) para obtener el Ejemplo 1E (63 mg, 100 % de rendimiento) en forma de una sal de HCl. MS (ESI) *m/z*: 368,1. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (br s, 2H), 7,56 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,08 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H).

Ejemplo 1.



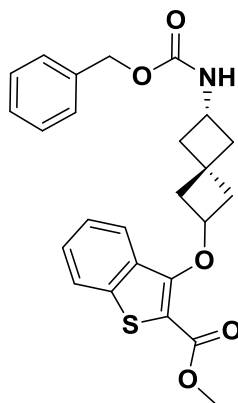
Al Ejemplo 1E (10 mg, 0,037 mmol) y ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (13,7 mg, 0,0580 mmol) en DMF (880 µl), se añadió DIEA (46,0 µl, 0,264 mmol), seguido por adición de BOP (25,7 mg, 0,0580 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se neutralizó por la adición de unas pocas gotas de agua, se diluyó con metanol, se filtró y se purificó en HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 1 (11 mg, 44 %) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 486,0. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,75 - 7,43 (m, 3H), 7,33 - 7,15 (m, 1H), 6,60 - 6,25 (m, 3H), 3,59 (br d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,19 (br s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 2. Preparación de *N*-((*aR*)-6-((2-Carbamoilbenzo[*b*]tiofen-3-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



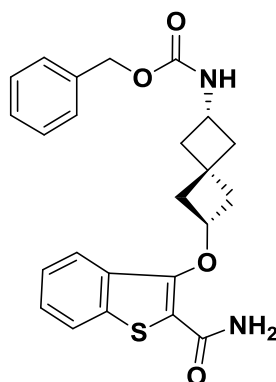
15

Ejemplo 2A. 3-(((*aR*)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 3-hidroxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,480 mmol), ((aS)-6-hidroxi-espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (125 mg, 0,480 mmol) y trifenilfosfina (3 mmol/g de resina, 478 mg, 1,44 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente, se añadió di-ter-butilazodicarboxilato (339 mg, 1,44 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-100 % de EtOAc/hexanos) para dar el Ejemplo 2A (162 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un vidrio transparente. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,77 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,96 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,63 - 2,31 (m, 7H), 2,04 - 1,84 (m, 2H).

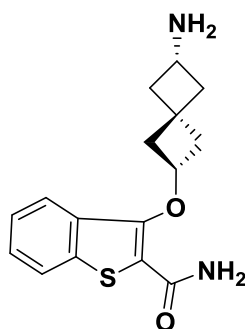
Ejemplo 2B. ((aR)-6-((2-carbamoilbenzo[b]tiofen-3-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



A una solución del Ejemplo 2A (162 mg, 0,359 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (0,3 mL), se añadió LiOH (1 M ac.) (1,8 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (~10 mL), EtOAc (10 mL)

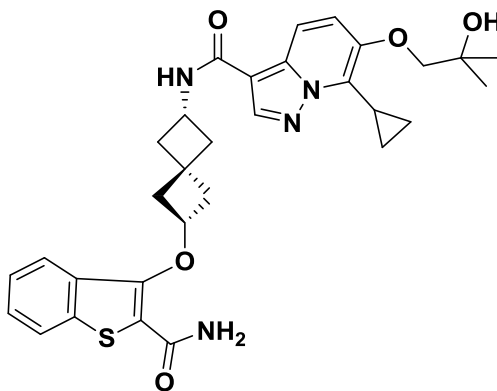
se añadió y la mezcla se acidificó lentamente con HCl (1 M ac.) (1,57 mL, 1,57 mmol) (pH ~ 3,0). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El solvente se removió para obtener un sólido blanco que se disolvió en DMF (2 mL) y en forma secuencial se trató con HATU (164 mg, 0,431 mmol), amoníaco (0,5 M en dioxano, 2,87 mL, 1,44 mmol) y Et₃N (0,250 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se neutralizó con MeOH (1,0 mL) y la mayor parte del solvente se removió a presión reducida. Al residuo semisólido obtenido, se añadió EtOAc (100 mL) y agua (50 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2X), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-100 % de Hexanos/EtOAc) para obtener el Ejemplo 2B (44 mg, 28 %) en forma de una espuma blanca. MS (ESI) *m/z*: 437,0.

15 Ejemplo 2C. 3-(((*αR*)-6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida



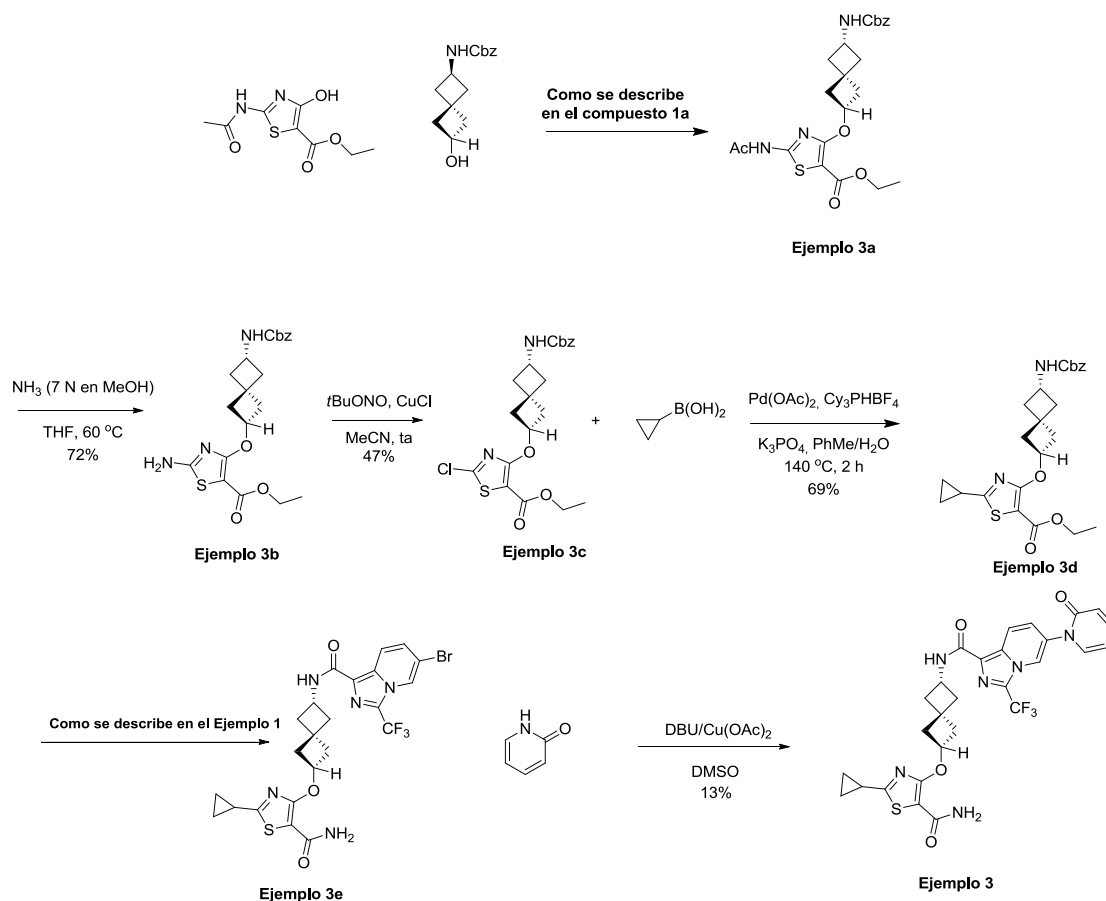
El Ejemplo 2B (44 mg, 0,101 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) y se trató con TEA (0,070 mL, 0,504 mmol). 10 % Pd-C (22 mg, 0,021 mmol) se añadió y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para obtener el Ejemplo 2C (25 mg, 82 %) en forma de un sólido blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS (ESI) *m/z*: 303,0.

25 Ejemplo 2. N-(((*αR*)-6-((2-Carbamoilbenzo[*b*]tiofen-3-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

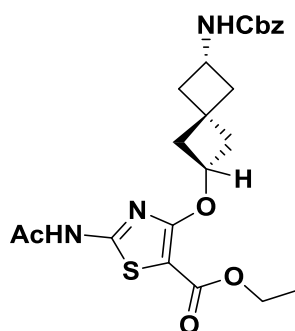


Según un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, el Ejemplo 2C dio el Ejemplo 2 (6,0 mg, 24 %) en forma de una película incolora. MS (ESI) m/z : 575,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,96 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,39 (br s, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,59 (br t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 5H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,08 - 1,02 (m, 2H)

10 **Ejemplo 3. Preparación de 2-ciclopropil-4-(((*aR*)-6-(6-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamido)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)tiazol-5-carboxamida**



Ejemplo 3A. 2-acetamido-4-(((aR)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)thiazol-5-carboxilato de etilo

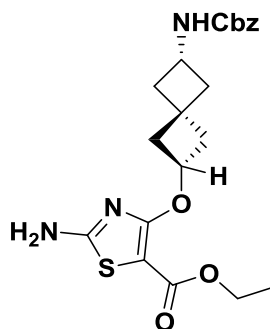


5

El Ejemplo 3A se preparó a partir de 2-acetamido-4-hidroxitiazol-5-carboxilato de etilo (*solic. int. PCT, 2005075470*) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1A (197 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 574,1. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,09 (br s, 2H), 4,96 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,84 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,58 (dt, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,41 (td, *J* = 12,0, 6,6 Hz, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 3H).

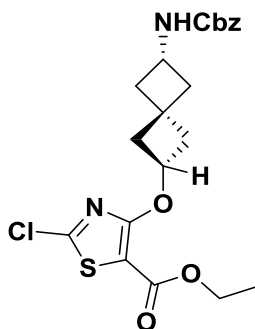
10

Ejemplo 3B. 2-amino-4-(((aR)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)tiazol-5-carboxilato de etilo



5 El Ejemplo 3A (165 mg, 0,35 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y amoníaco (7 M en MeOH, 0,996 mL, 6,97 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 60 °C. Después de 16 h, se añadió más amoníaco (7 M en MeOH) (0,996 mL, 6,97 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó
10 con agua (2X), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el Ejemplo 3B (108 mg, 72 %) en forma de un aceite ámbar. MS (ESI) m/z: 432,1. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (s, 2H), 7,49 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,28 (br dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 2,03 (br dd,
15 J = 11,8, 7,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 3C. 4-(((aR)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)-2-clorotiazol-5-carboxilato de etilo

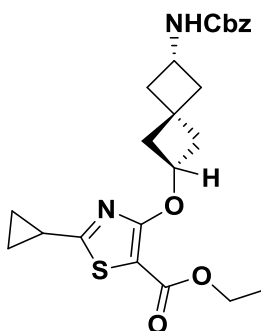


20 El Ejemplo 3B (0,107 g, 0,248 mmol) se disolvió en MeCN anhidro (5,0 mL) y cloruro de cobre (I) (0,029 g, 0,298 mmol) se añadió, seguido por nitrito de ter-butilo (0,044 mL, 0,372 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc

(50 mL)/HCl (25 mL, 1 N ac.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. EtOAc se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-50 % de EtOAc/hexanos) para dar el Ejemplo 3C (0,053 g, 47 % de rendimiento) en forma de una película incolora. MS (ESI) *m/z*: 451,1, ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 (br d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,10 (dd, *J*=12,0, 7,3 Hz, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,25 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

10

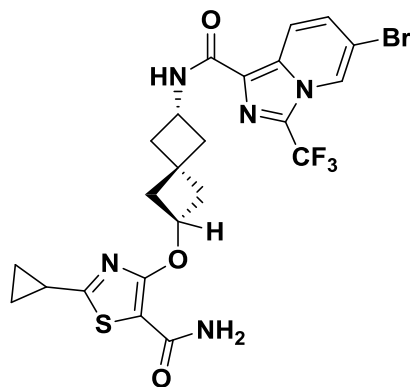
Ejemplo 3d. 4-(((*aR*)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxilato de etilo



El Ejemplo 3C (100 mg, 0,222 mmol), ácido ciclopropilborónico (114 mg, 1,33 mmol), acetato de paladio (II) (9,96 mg, 0,044 mmol), tetrafluoroborato de triclohexilfosfonio (32,7 mg, 0,089 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (188 mg, 0,887 mmol) se colocaron en un vial a presión y la mezcla se desgasificó (3X Ar/vacío). La mezcla de reacción se combinó con tolueno (1,0 mL) y agua (0,2 mL) y se tapó. La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 3D (70 mg, 69 %) en forma de un sólido marrón claro. MS (ESI) *m/z*: 457,1, ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,13 - 5,08 (m, 2H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,86 (br d, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,28 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,61 (br d, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,28 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,17 (dt, *J*=8,1, 3,0 Hz, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H).

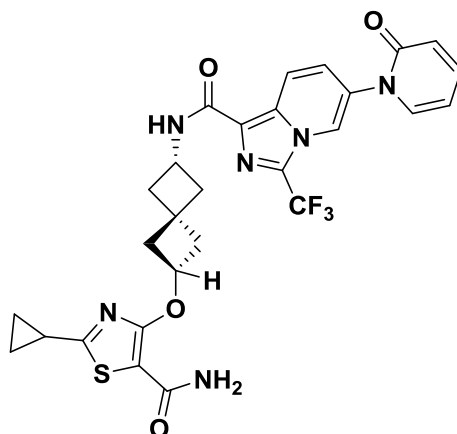
25

Ejemplo 3E. 4-(((*aR*)-6-(6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxamida



El Ejemplo 3E (90 mg, 25 %) se preparó a partir de Ejemplo 3D de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z : 584,7.

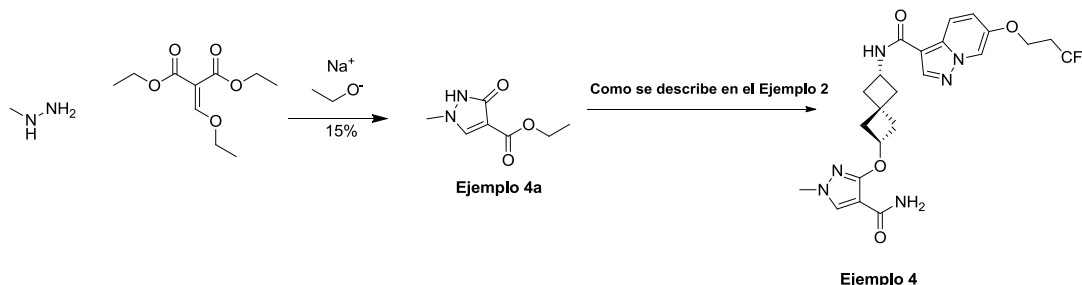
5 **Ejemplo 3. 2-Ciclopropil-4-(((*aR*)-6-(6-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)tiazol-5-carboxamida**



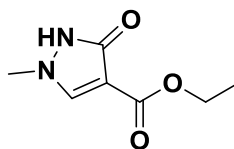
Una mezcla de piridin-2(1H)-ona (4,9 mg, 0,051 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (4,7 mg, 0,026 mmol) se disolvió en DMSO seco (1,0 mL). La mezcla de reacción se trató en forma secuencial con el Ejemplo 3e (15 mg, 0,026 mmol) y DBU (7,68 μ l, 0,051 mmol). El vial se selló y la mezcla se calentó durante 1 h a 140 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. La mezcla luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método C) para obtener el Ejemplo 3 (2,0 mg, 13 %) en forma de un vidrio transparente. MS (ESI) m/z : 599,1. MS (ESI) m/z : 599,1, ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,56 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,36 (br d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,77 (br d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,59 (br t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 6,80 (br s, 1H), 6,55 (br d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,40 (br t, $J=6,7$ Hz, 1H), 5,07 (br t, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,56 - 4,35 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,16 (m, 7H), 1,23 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (br s,

2H).

Ejemplo 4. Preparación de N-((aR)-6-((4-Carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 4A. Etil 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato

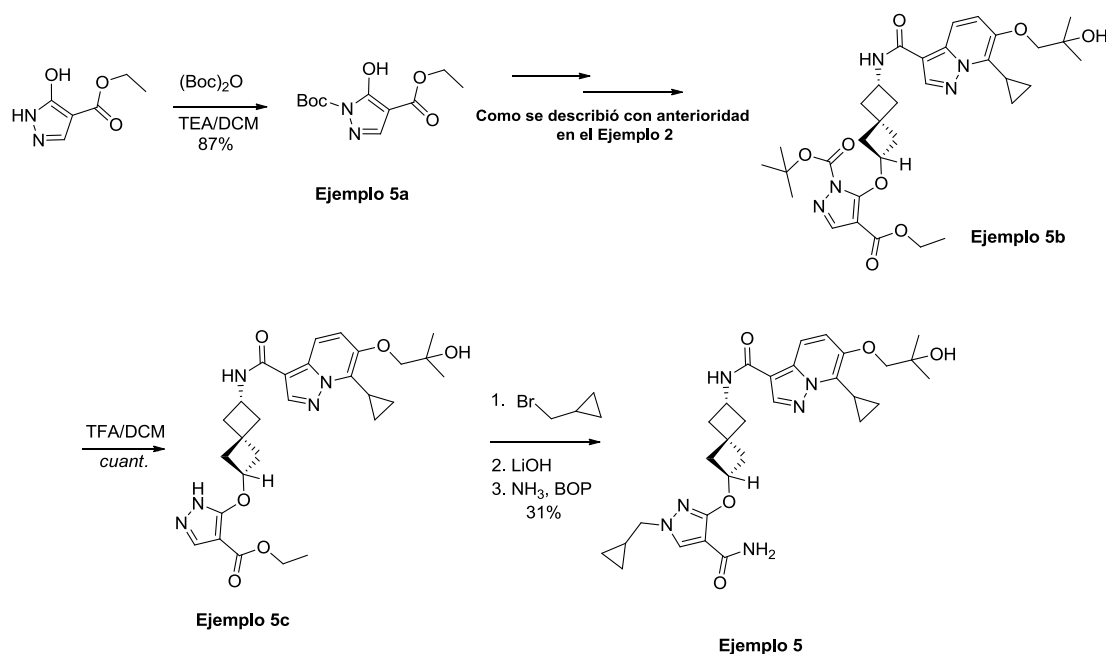


Se combinaron etóxido de sodio (21 % en EtOH, 4,66 mL, 12,5 mmol), dietiletoximetilenmalonato (1,26 mL, 6,24 mmol) y metilhidrazina (0,33 mL, 6,24 mmol) se combinaron en un tubo de microondas y se taparon. La solución se calentó por irradiación de microondas a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combinó con solución 2 N de HCl (25 mL). Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua fría para obtener el Ejemplo 4A (0,16 g, 15 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 171,0. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,54 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 4.

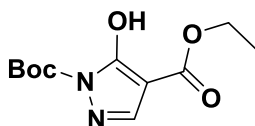
El Ejemplo 4 se preparó a partir de Ejemplo 4A de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z : 507,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,06 (br. s., 1H), 6,55 (br. s., 1H), 4,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)

Ejemplo 5. Preparación de N-((aR)-6-((4-Carbamoil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)-7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



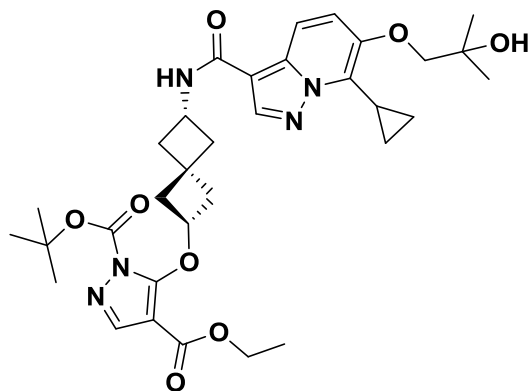
5

Ejemplo 5A. 5-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butil) 4-etilo



A una suspensión de 5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,5 g, 3,20 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió una solución de Boc-anhídrido (0,743 mL, 3,20 mmol) y Et₃N (0,491 mL, 3,52 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se trituroó en éter para dar el Ejemplo 5A (717 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 257,1. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

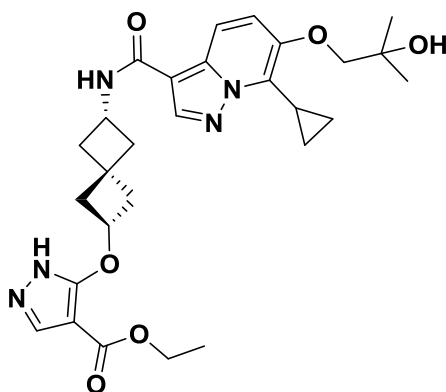
Ejemplo 5B. 5-(((aR)-6-(7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-Butil) 4-etilo



El Ejemplo 5B se preparó a partir de Ejemplo 5A de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 (120 mg, 53 %). MS (ESI) m/z : 638,3.

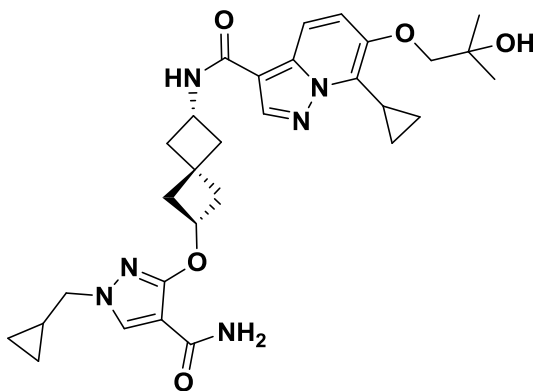
5

Ejemplo 5C. 5-(((*aR*)-6-(7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



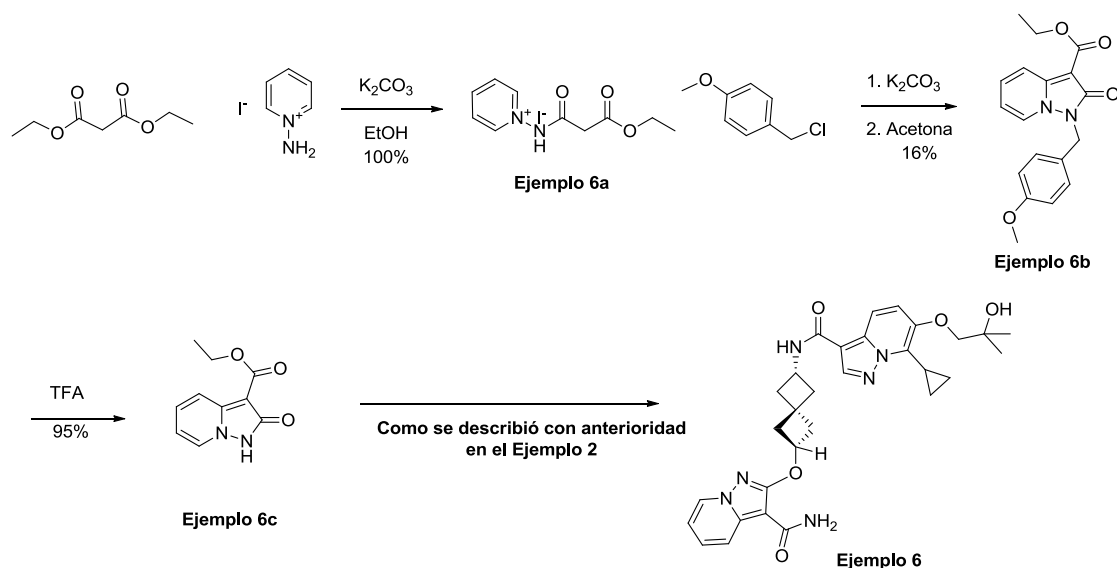
10 Una solución del Ejemplo 5B (100 mg, 0,157 mmol) en TFA (1 ml, 13,0 mmol) y diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se coevaporó con tolueno (2X) para obtener el Ejemplo 5C (110 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS (ESI) m/z : 538,3.

15 **Ejemplo 5.**

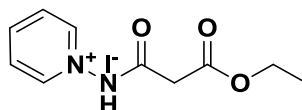


El Ejemplo 5C (25 mg, 0,047 mmol), carbonato de cesio (31,8 mg, 0,098 mmol) y (bromometil)ciclopropano (9,02 μ l, 0,093 mmol) se combinaron en DMF (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido gomoso resultante se disolvió en THF (1,0 mL) y MeOH (1,0 mL) y se trató con LiOH (1 N, ac.) (0,47 mL, 0,47 mL). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se removió. El residuo se suspendió en agua (~10 mL), EtOAc (10 mL) se añadió y la mezcla se acidificó lentamente con HCl (1 M ac.) (1,568 mL, 1,568 mmol) (pH ~ 3,0). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se removió al vacío para obtener un sólido blanco que se disolvió en DMF (1,0 mL) y se trató en forma secuencial con BOP (24,7 mg, 0,056 mmol), DIEA (24 μ L, 0,14 mmol) y amoníaco (0,5 M en dioxano, 0,5 mL, 0,250 mmol). Después de 1 h, la reacción se neutralizó con MeOH, se filtró y se purificó en HPLC prep para obtener el Ejemplo 5 (8,4 mg, 31 %) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 563,5. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,89 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 3H), 3,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (br dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 2H), 0,56 - 0,47 (m, 2H), 0,37 - 0,29 (m, 2H).

Ejemplo 6. Preparación de *N*-((*aR*)-6-((3-Carbamoilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)-7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 6A. Yoduro de 1-(3-etoxi-3-oxopropanamido)piridin-1-io

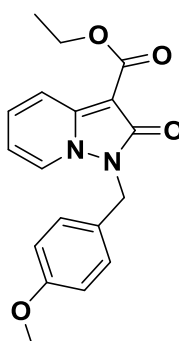


5

Una mezcla de yoduro de 1-aminopiridin-1-io (0,75 g, 3,38 mmol), malonato de dietilo (4,5 ml, 29,6 mmol) y K_2CO_3 (5,6 g, 40,5 mmol) en etanol (20 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El sólido resultante se lavó con hexano varias veces para remover el malonato de etilo residual. El sólido rosado se secó a alto vacío para obtener el Ejemplo 6A (0,70 g, 100 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 209,1. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,84 - 8,65 (m, 2H), 8,08 - 7,86 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

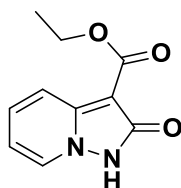
10

15 **Ejemplo 6B. 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



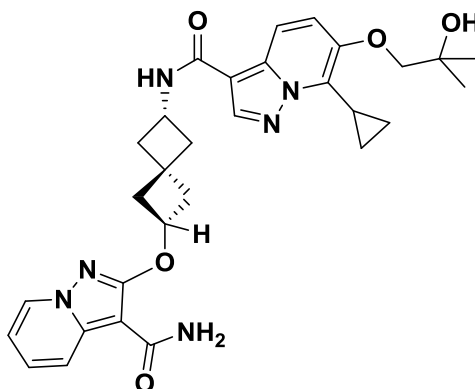
Una mezcla de Ejemplo 6A (0,30 g, 1,44 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,196 mL, 1,44 mmol) en acetona (5 mL) se trató con K₂CO₃ (0,458 g, 3,31 mmol) y se agitó a 56 °C durante 2 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró, se concentró y se purificó en cromatografía flash en gel de sílice (gradiente del 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener el Ejemplo 6B (0,077 g, 16 % de rendimiento) en forma de una espuma marrón. MS (ESI) *m/z*: 327,1. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 8,9, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,70 (td, *J* = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 6C. 2-oxo-1,2-dihidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



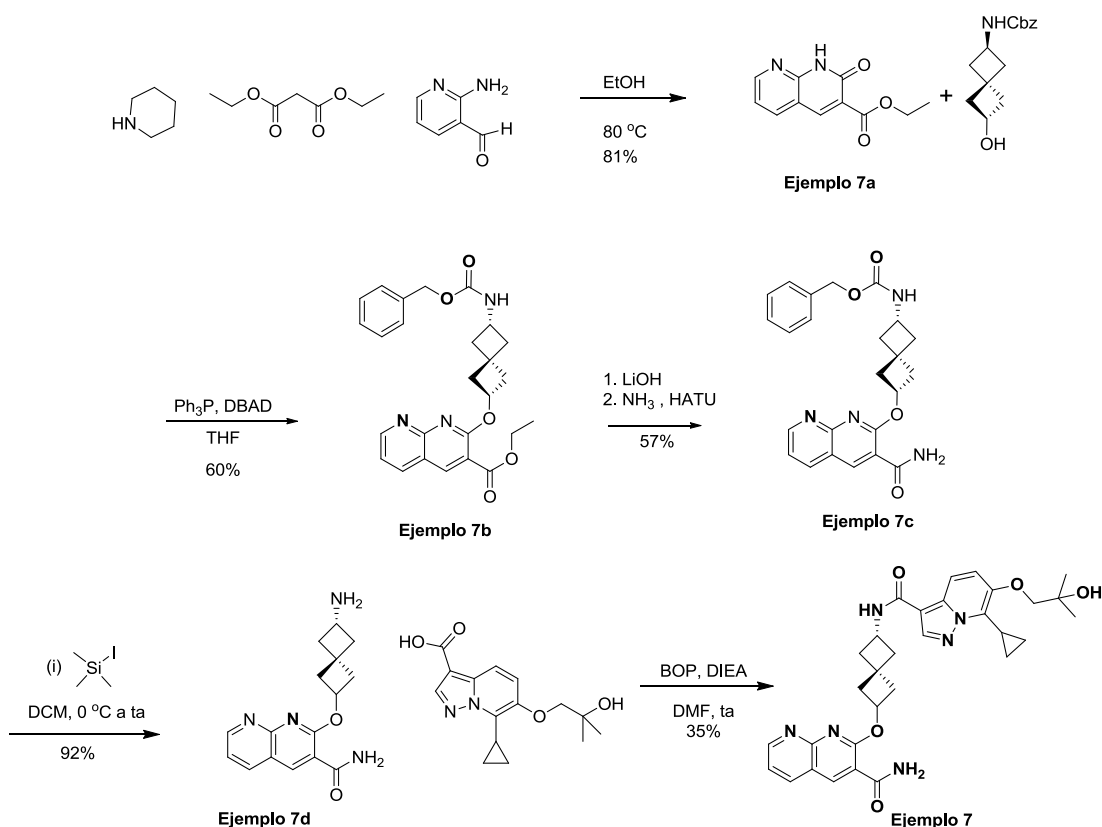
El Ejemplo 6B (95 mg, 0,291 mmol) se combinó con TFA (0,5 mL, 6,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El TFA se evaporó. El sólido resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-10 % de MeOH/DCM) para obtener el Ejemplo 6C (57 mg, 95 %) en forma de un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 207,8. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,08 (br s, 1H), 8,36 (dt, *J* = 6,7, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 8,6, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 6.

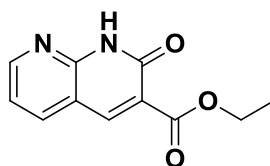


El Ejemplo 6 se preparó a partir de Ejemplo 6C de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 (120 mg, 53 %). MS (ESI) m/z : 559,4. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,12 (br s, 1H), 6,97 (br t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 5,12 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,71 (dt, $J = 11,4, 5,9$ Hz, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 7. Preparación de 2-(((aR)-6-(7-Ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



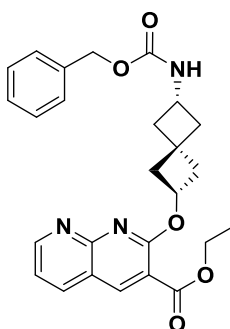
Ejemplo 7A. 2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo



2-Aminonicotinaldehído (500 mg, 4,09 mmol), malonato de dietilo (0,932 mL, 6,14 mmol) y piperidina (0,121 mL, 1,228 mmol) se combinaron con EtOH (7 mL) en

un tubo de microondas y se sellaron. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 80 °C durante 6 h. El precipitado resultante se recolectó, se lavó con etanol y se secó para obtener el Ejemplo 7A (721 mg, 81 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 219,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

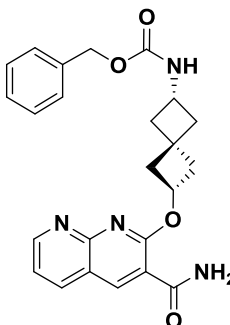
Ejemplo 7B. Preparación de 2-(((α R)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (84 mg, 0,383 mmol), ((α S)-6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (100 mg, 0,383 mmol) y trifenilfosfina (3mmol/g de resina, 381 mg, 1,15 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de di-ter-butilo (270 mg, 1,15 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el Ejemplo 7B (97 mg, 55 %). MS (ESI) m/z : 462,1.

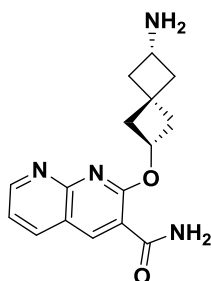
20

Ejemplo 7C. ((α R)-6-((3-carbamoil-1,8-naftiridin-2-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



El Ejemplo 7C se preparó a partir de Ejemplo 7B de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2B (120 mg, 53 %). MS (ESI) m/z : 433,1.

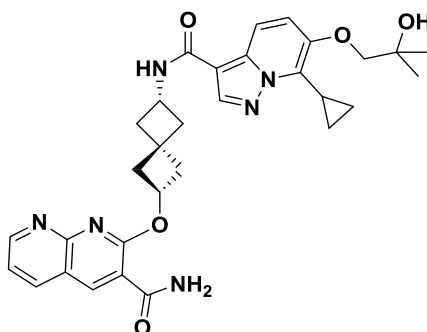
5 **Ejemplo 7D. 2-(((α R)-6-Aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1,8-naftiridin-3-carboxamida**



El Ejemplo 7C (22 mg, 0,051 mmol) se disolvió en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con yodotrimetilsilano (0,021 mL, 0,153 mmol). Después de 5 min, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con MeOH (5 mL), los compuestos volátiles se removieron a presión reducida para dar el Ejemplo 7D (26 mg, 92 %) en forma de una película anaranjada que se usó como en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z : 299,1.

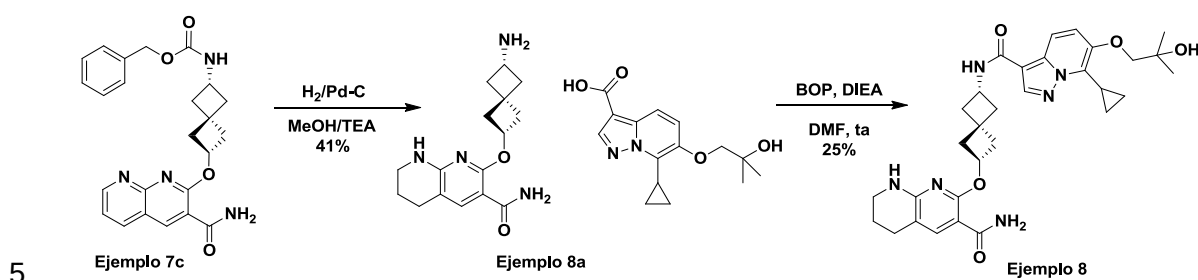
15

Ejemplo 7.

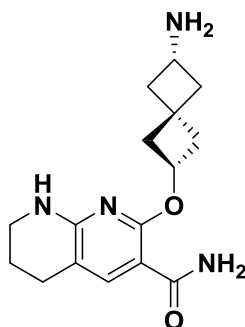


El Ejemplo 7 se preparó a partir de Ejemplo 7D de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z : 571,4. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,81 (br d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,40 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,43 - 2,13 (m, 5H), 1,47 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,10 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 8. Preparación de 2-(((aR)-6-(7-Ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida



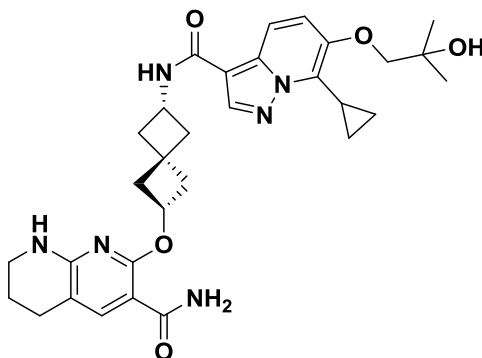
Ejemplo 8A. 2-(((aR)-6-Aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida



10 El Ejemplo 7C (104 mg, 0,240 mmol) se disolvió en THF (2 mL), MeOH (2 mL) y TEA (0,168 mL, 1,20 mmol) bajo nitrógeno. 10 % de Pd-C (25,6 mg, 0,024 mmol) se añadió y la reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante 3 h. La reacción se filtró y se concentró para obtener el Ejemplo 8A (100 mg, 41 %) en forma de una espuma blanquecina. MS (ESI) *m/z*: 303,1. ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄)

15 δ 7,76 (s, 1H), 5,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 2,44 (ddd, *J* = 12,2, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 2H).

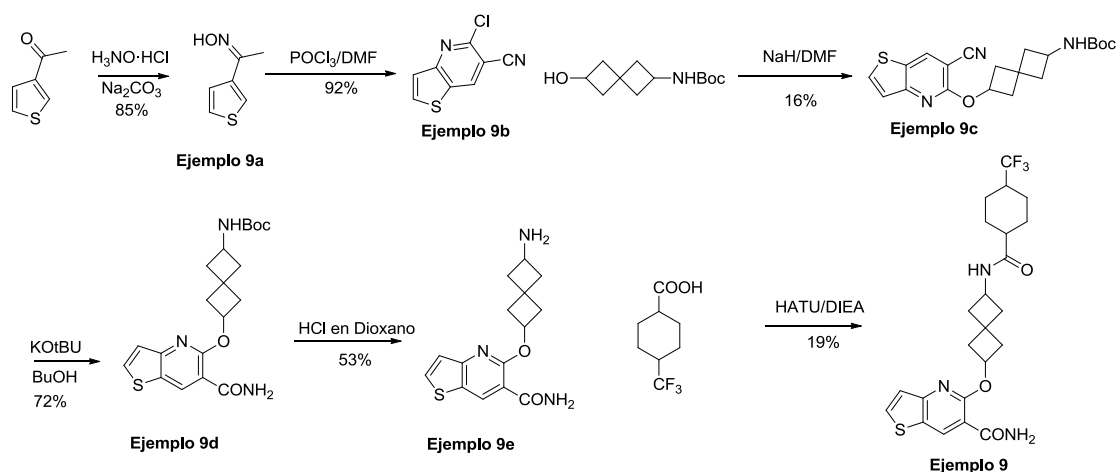
Ejemplo 8.



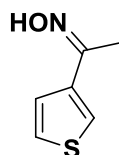
El Ejemplo 8 se preparó a partir de Ejemplo 8A de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z : 575,3. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 5,12 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,26 (br s, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 3H), 1,75 (br s, 2H), 1,48 (br d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 6H), 1,06 (br dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H)

10

Ejemplo 9. Preparación de 5-((6-(4-(Trifluorometil)ciclohexyl)oxy)spiro[3,3]heptan-2-il)oxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida



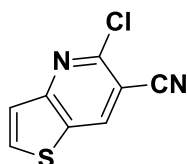
15 Ejemplo 9A. (Z)-1-(Tiofen-3-il)etan-1-ona oxima



A una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (5,51 g, 79 mmol) en etanol (100 mL), 1-(tiofen-3-il)etan-1-ona (5 g, 39,6 mmol) en etanol (30 mL) se añadió

gota a gota durante 5 min, seguido por Na₂CO₃ (4,20 g, 39,6 mmol) en agua (20 mL) durante 5 min. La reacción se calentó hasta 65 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó para obtener un residuo marrón oscuro. El residuo se dividió en agua (100 mL) y éter (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión para obtener el Ejemplo 9A (5,0 g, 85 %) en forma de sólido amarillo.

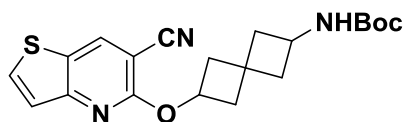
Ejemplo 9B. 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo



10 A POCl₃ (19,80 mL, 212 mmol) a 10 °C, DMF (4,11 mL, 53,1 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El Ejemplo 9A (3,0 g, 21,3 mmol) en DMF (3 mL) se añadió gota a gota y la reacción se calentó hasta 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con clorhidrato de hidroxilamina (2,95 g, 42,5 mmol) en porciones durante 10 min.

15 La reacción se agitó a 110 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se vertió en cubos de hielo (200 g) y se agitó durante 10 min. El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración y se secó para obtener el Ejemplo 9B (1,0 g, 22 %). MS (ES): $m/z=195,0$ [M+H]⁺

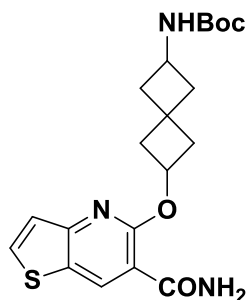
20 Ejemplo 9C. (6-((6-cianotieno[3,2-b]piridin-5-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de ter-butilo



A una solución agitada de (6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de ter-butilo (17,5 mg, 0,077 mmol) en DMF (1 mL) a 0 °C, se añadió NaH (9,3 mg, 0,231 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se trató con Ejemplo 9B (15 mg, 0,077 mmol) en DMF (0,5 mL) durante 10 min. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dividió en agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (MeOH/DCM) para obtener el Ejemplo 9C (5,0 mg, 17 %) en forma

30 de un sólido amarillo. MS (ES): $m/z = 403,2$ [M+18]⁺

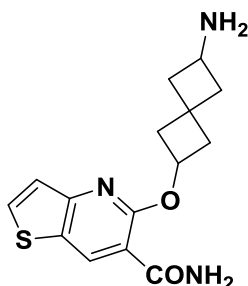
Ejemplo 9D. (6-((6-carbamoiitieno[3,2-b]piridin-5-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de ter-butilo



5 A una solución agitada de Ejemplo 9C (400 mg, 1,04 mmol) en BuOH (8 mL), se añadió Kot-Bu (582 mg, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se dividió en agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el Ejemplo 9D (300 mg, 72 %) en forma de semisólido anaranjado. MS (ES): $m/z = 404,5 [M+H]^+$

10

Ejemplo 9E. 5-((6-aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida

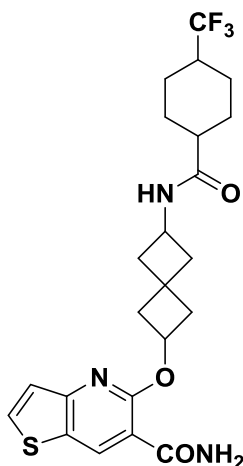


15 Al Ejemplo 9D agitado (300 mg, 0,743 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,86 mL, 7,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener el Ejemplo 9E (120 mg, 53 %) en forma de un semisólido marrón.

20

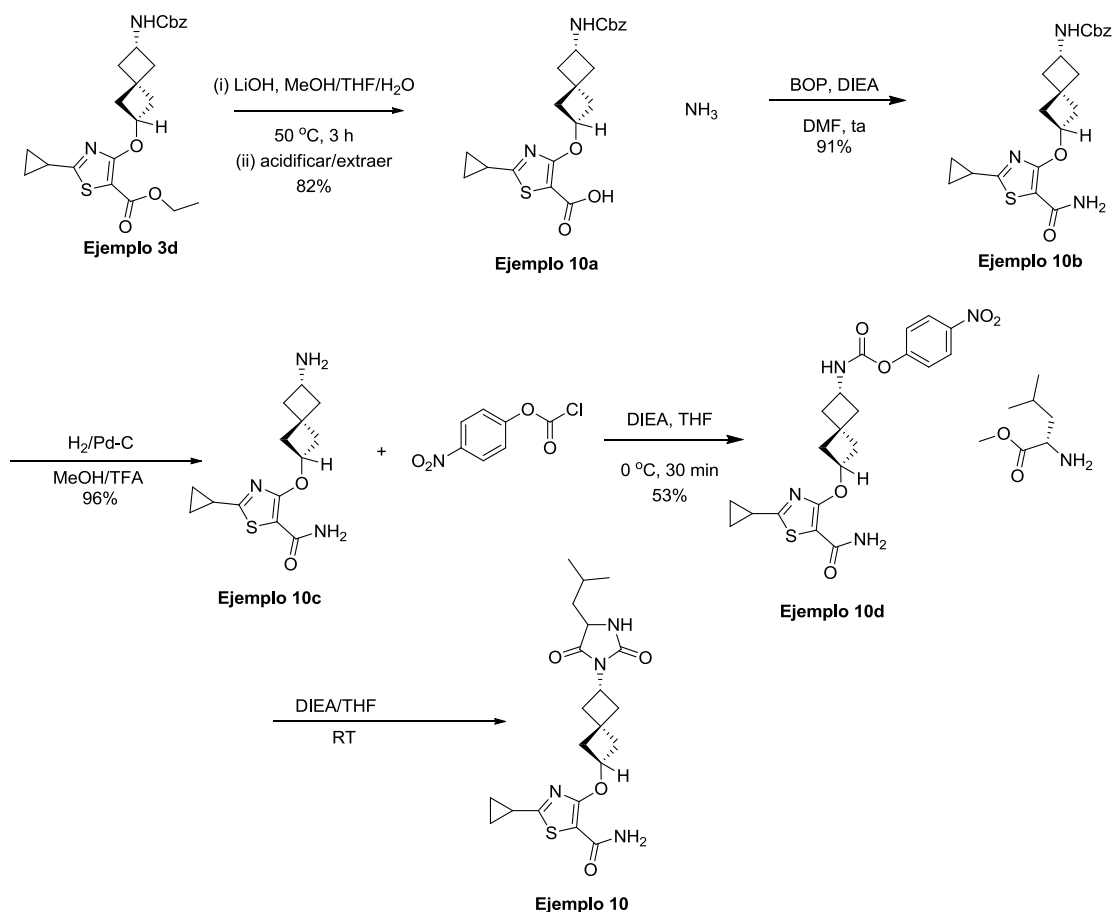
25

Ejemplo 9.

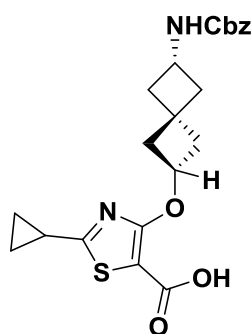


El Ejemplo 9E (20 mg, 0,066 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)ciclohexan-1-carboxílico (12,9 mg, 0,066 mmol) en DMF (1 mL) se trató con HATU (25,1 mg, 0,066 mmol) y DIPEA (0,035 mL, 0,198 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se purificó por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 9 (6,2 mg, 19 %). MS (ES): $m/z = 428,2 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (br. s., 2H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 5H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,60 (br. s., 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 10. Preparación de 1-Ciclopropil-3-(((aR)-6-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-carboxamida



Ejemplo 10A. Ácido 4-(((aR)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxílico

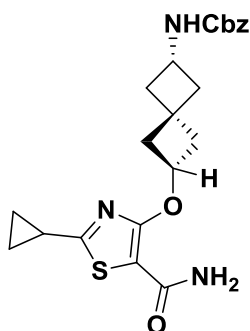


5

Ejemplo 3D (547 mg, 1,198 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL)/THF (5 mL) y LiOH (1 M ac.) (3,59 mL, 3,59 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (~10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se acidificó con HCl (1 M ac.) (3,59 mL, 3,59 mmol) (pH ~ 3,0). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. EtOAc se removió a presión reducida para obtener el Ejemplo 10A (420 mg, 82 % de

rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. MS (ES): $m/z=429,1$ $[M+H]^+$

Ejemplo 10B. ((*aR*)-6-((5-carbamoyl-2-ciclopropiltiazol-4-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo

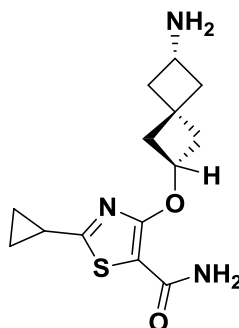


5

El Ejemplo 10A (420 mg, 0,980 mmol) se disolvió en DMF anhidra (6,0 mL), luego se añadieron amoníaco (7,0 M en MeOH) (0,420 mL, 2,94 mmol) y DIEA (0,856 mL, 4,90 mmol), seguido por BOP (564 mg, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gradiente del 0-100 % de EtOAc) para obtener el Ejemplo 10B (380 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ES): $m/z = 428,1$ $[M+H]^+$

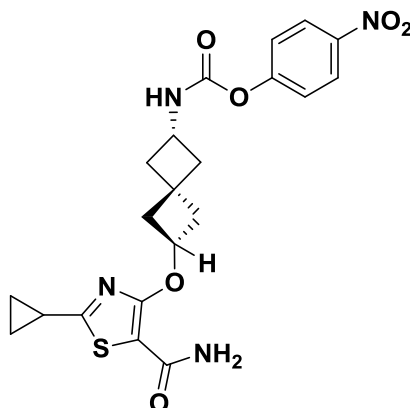
15

Ejemplo 10C. 4-(((*aR*)-6-Aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxamida



El Ejemplo 10B (380 mg, 0,889 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y MeOH (2 mL), luego el TFA (0,619 mL, 4,44 mmol) se añadió. 10 % de Pd-C (95 mg, 0,089 mmol) se añadió y la reacción se agitó bajo hidrógeno (balón) durante 2 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el Ejemplo 10C (250 mg, 96 %) en forma de un vidrio transparente. MS (ES): $m/z = 428,1$ $[M+H]^+$

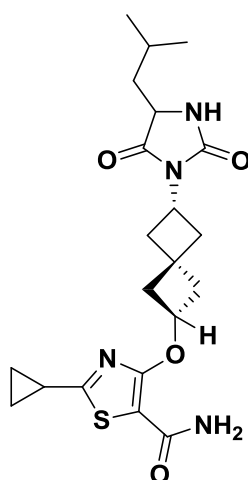
Ejemplo 10D. ((*aR*)-6-((5-carbamoil-2-ciclopropiltiazol-4-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo



5 El Ejemplo 10C (95 mg, 0,344 mmol) se suspendió en THF anhidro (5,0 mL), luego se añadió DIEA (0,090 mL, 0,516 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con carbonocloridato de 4-nitrofenilo (83 mg, 0,413 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se filtró y se concentró. El producto se usó como tal en la posterior etapa sin ulterior purificación. MS (ES): $m/z = 459,1 [M+H]^+$

10

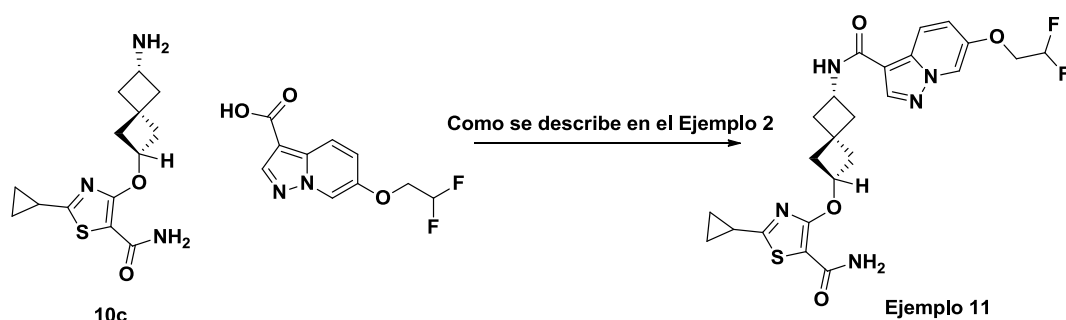
Ejemplo 10.



15 L-leucinato de metilo (14,9 mg, 0,103 mmol) y DIEA (0,072 mL, 0,41 mmol) se disolvió en THF anhidro (0,5 mL) y el Ejemplo 10D (47 mg, 0,1 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se dividió en EtOAc y K_2HPO_4 1 M. La capa orgánica se concentró. El vidrio amarillo resultante se disolvió en MeOH y se trató con metóxido de sodio 4 M (0,034 mL, 0,147 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa

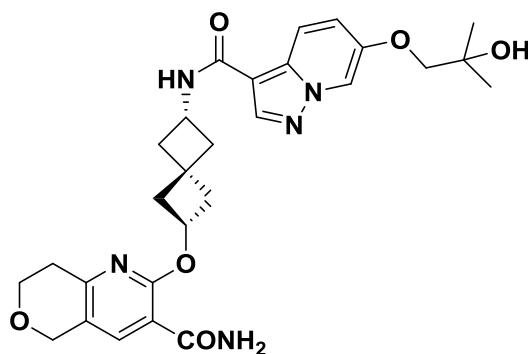
para obtener el Ejemplo 10 (11 mg, 26 %) en forma de un aceite transparente. MS (ES): $m/z = 433,1$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 5,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,78 - 2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,20 (m, 5H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 1,49 (ddd, $J = 14,0, 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,20 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H).

Ejemplo 11. Preparación de 2-ciclopropil-4-(((*aR*)-6-(6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)tiazol-5-carboxamida

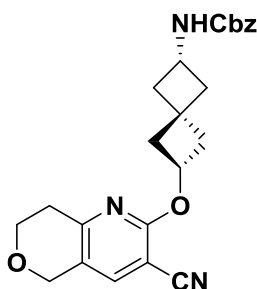


El Ejemplo 11 se preparó a partir de Ejemplo 10C de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 (6 mg, 75 %). MS (ESI) m/z : 518,2. ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,47 - 8,31 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,8, 2,1$ Hz, 1H), 6,44 - 5,95 (m, 1H), 5,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,35 (td, $J = 13,7, 3,7$ Hz, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,61 - 2,42 (m, 3H), 2,39 - 2,14 (m, 5H), 1,26 - 1,14 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 12. Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-((3-carbamoyl-5H,7H,8H-pirano[4,3-*b*]piridin-2-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

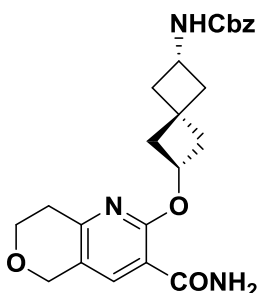


Ejemplo 12A. ((aR)-6-((3-ciano-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-2-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



A una solución agitada de ((aR)-6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (2,01 g, 7,71 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C, 60 % NaH (0,771 g, 19,3 mmol) se añadió en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadió 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carbonitrilo (1,5 g, 7,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y MeOH (10 mL) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se dividió en agua (200 mL) y acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el Ejemplo 12A (2,5 g, 44 % de rendimiento) en forma de un semisólido marrón. MS (ESI) *m/z*: 518,2.

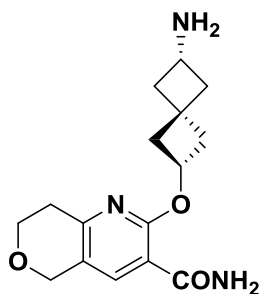
Ejemplo 12B. ((2S,4s,6S)-6-((3-carbamoil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-2-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



A la solución agitada del Ejemplo 12A (2 g, 4,77 mmol) en DMSO (1 mL) a 10 °C, 50 % de H₂O₂ (2,92 mL, 47,7 mmol) se añadió, seguido por NaOH 2,5 M (9,54 mL, 23,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,5 N (10 mL) y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó para obtener el Ejemplo 12B (1,35 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 12C. 2-(((aR)-6-aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-7,8-dihidro-5H-

pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida

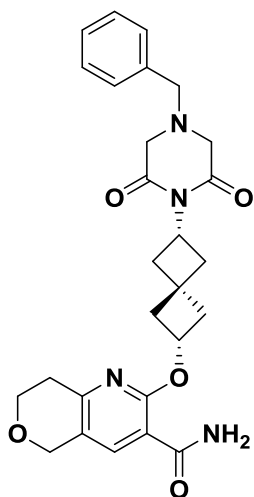


A la solución agitada de Ejemplo 12B (1,3 g, 2,97 mmol) en un THF (10 mL): se añadió MeOH (20 mL), Pd/C (0,632 g, 0,594 mmol). La mezcla se agitó bajo H₂ (balón) durante 6 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el Ejemplo 12C (0,8 g, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 304,2.

Ejemplo 12.

A la solución agitada de Ejemplo 12C (60 mg, 0,198 mmol) y ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (49,5 mg, 0,198 mmol) en DMF (2 mL), se añadió HATU (75 mg, 0,198 mmol), seguido por DIPEA (0,104 mL, 0,593 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 12 (11,2 mg, 11 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,66 (br. s., 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,94 (br. s., 2H), 3,79 (s, 2H), 2,80 (br. s., 2H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 1,21 (s, 6H) MS (ESI) *m/z*: 536,3 (M+H)⁺. RT HPLC analítica = 1,37 min y (Método A) 1,37 min (Método B).

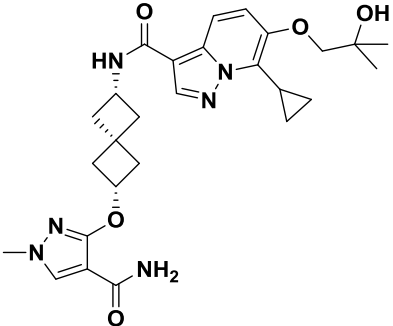
Ejemplo 13. Preparación de 2-(((aR)-6-(4-bencil-2,6-dioxopiperazin-1-il)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida

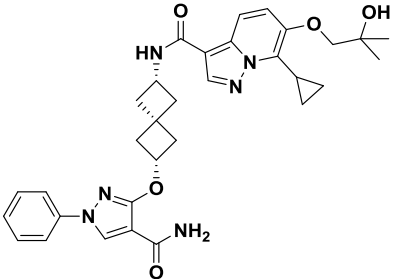
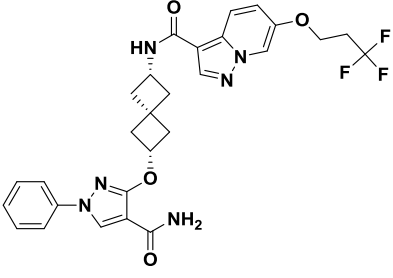


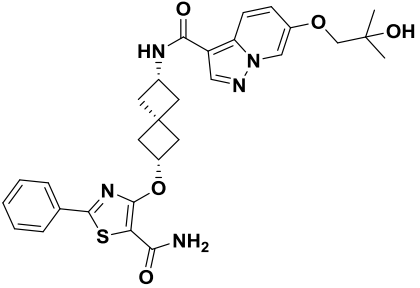
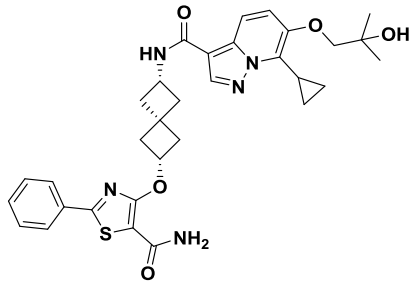
A una solución agitada de 4-bencilmorfolin-2,6-diona (27,1 mg, 0,132 mmol) en acetato de etilo (3 mL), 2-(((*aR*)-6-aminoespiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,132 mmol) se añadió. La mezcla se agitó
5 a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió Ac₂O (0,062 mL, 0,66 mmol), seguido por TEA (0,055 mL, 0,40 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 13 (5,5 mg, 8 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 491,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,53 (br. s., 1H), 7,41 -
10 7,22 (m, 5H), 5,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 3H), 3,94 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 3H). RT HPLC analítica = 1,81 min y (Método A) 1,76 min (Método B), pureza = 96 %.

Los siguientes ejemplos en la **Tabla 1** se prepararon usando procedimientos
15 similares a aquellos que se usaron en la preparación de los ejemplos anteriores.

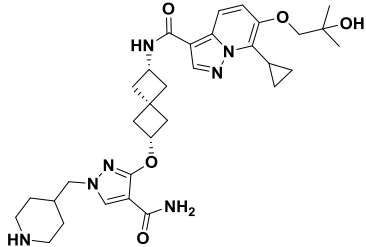
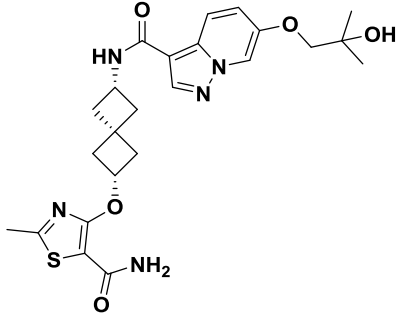
Tabla 1

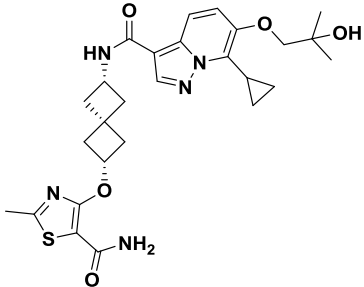
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
14		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol-4-carboxamida]oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	523,0	A: 1,41 B: 1,41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,08 (br. s., 1H), 6,59 (br. s., 1H), 4,98 - 4,78 (m, 2H), 4,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,07 (m, 4H), 1,44 (br. s., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,09 - 1,01 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
15		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	585,5	A: 1,73 B: 1,71	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (br. s., 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,81 (br. s., 1H), 5,01 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (br. s., 1H), 2,37 - 2,21 (m, 3H), 2,15 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 1,43 (br. s., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,10 - 1,02 (m, 2H).
16		1-fenil-3-((<i>aR</i>)-6-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1H-pirazol-4-carboxamida	569,4	A: 1,86 B: 1,85	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 6,79 (br. s., 1H), 5,02 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 3H), 2,16 (t, J = 9,8 Hz, 2H).

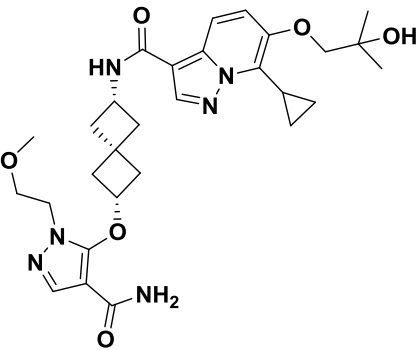
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
17		4-((<i>aR</i>)-6-[6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida	562,2	A: 1,78 B: 1,78	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,42 (br d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,94 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,27 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 5,24 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
18		4-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida	602,4	A: 1,92 B: 1,88	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,94 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 5,24 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,38 (dq, J = 16,1, 8,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,46 (br d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,05 (br dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H)

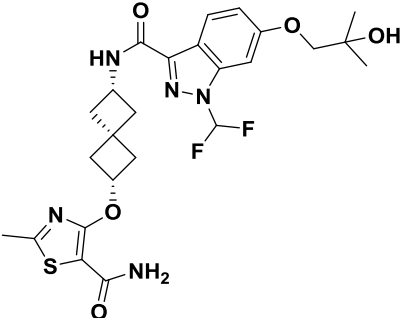
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
19		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroximetilpropoxi)pirazol-1-ilo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1-etilpirazol-4-carboxamida	537,0	A: 1,50 B: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 4H), 1,48 (br d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,14 (m, 9H), 1,05 (br d, J = 6,6 Hz, 2H).

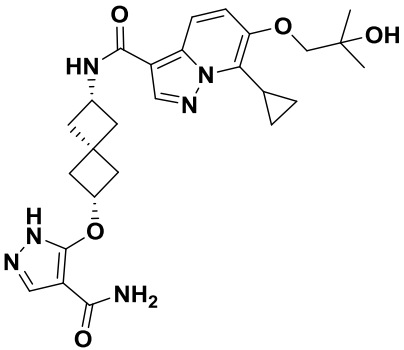
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
20		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-[(piperidin-4-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	606,6	A: 1,12 B: 1,14	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,36 (br s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 3H), 2,99 (br d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 3H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,83 (br s, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 2H).
21		4-((<i>aR</i>)-6-[6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	500,3	A: 1,36 B: 1,14	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 5,10 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,34 (sxt, J = 8,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,13 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
22		4-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol-5-il]oxi)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	540,0	A: 1,56 B: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,28 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 5,10 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (br s, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,22 (br dd, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,08 - 1,01 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
23		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida	567,1	A: 1,41 B: 1,39	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 - 9,05 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 4,34 (br dd, J = 16,1, 7,7 Hz, 1H), 4,07 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,00 (m, 7H), 1,48 (br d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 5H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
24		5-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida	567,2	A: 1,41 B: 1,39	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 - 9,05 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 4,34 (br dd, J = 16,1, 7,7 Hz, 1H), 4,07 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,00 (m, 7H), 1,48 (br d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 5H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
25		<i>N</i> -{(a <i>R</i>)-6-[(5-carbamoyl-2-metil-1,3-tiazol-4-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il}-1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-indazol-3-carboxamida	550,4	A: 1,62 B: 1,62	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,11 (m, 1H), 8,04 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,07 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,81 (br s, 3H), 3,15 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 5H), 1,22 (s, 6H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
26		5-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol-5-ilo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1H-pirazol-4-carboxamida	509,5	A: 1,23 B: 1,19	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,02 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,62 (br s, 1H), 4,89 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16 (br s, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,42 (br dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 4H), 1,46 (br s, 2H), 1,32 - 1,16 (m, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

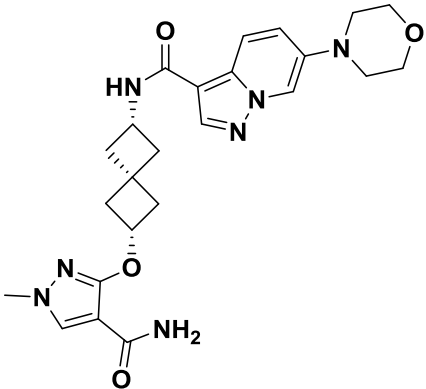
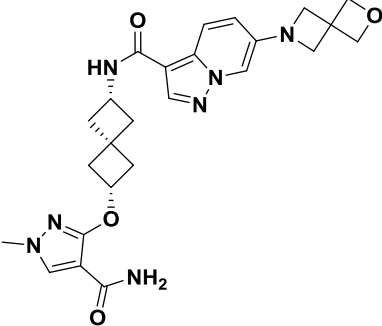
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
27		1-(3-aminopropil)-3- ({(aR)-6-[7- ciclopropil-6-(2- hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il}oxi)-1H- pirazol-4- carboxamida	566,0	A: 1,12 B: 1,10	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,96 - 4,80 (m, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 1H), 3,99 (br t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 4H), 2,24 - 2,08 (m, 4H), 1,87 - 1,71 (m, 4H), 1,47 (br d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H)

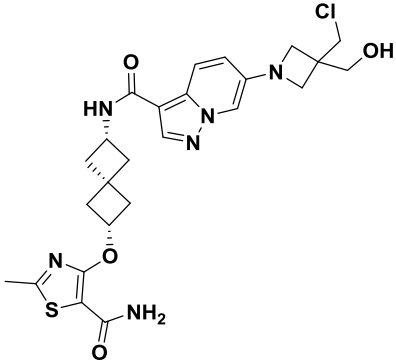
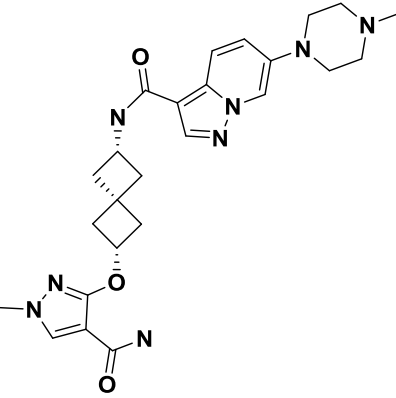
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
28		1-(3-aminopropil)-5- ({(aR)-6-[7- ciclopropil-6-(2- hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il}oxi)-1H- pirazol-4- carboxamida	566,0	A: 1,12 B: 1,10	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,20 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 4,00 (br t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 1,93 - 1,75 (m, 6H), 1,49 (br d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,13 - 1,03 (m, 2H)

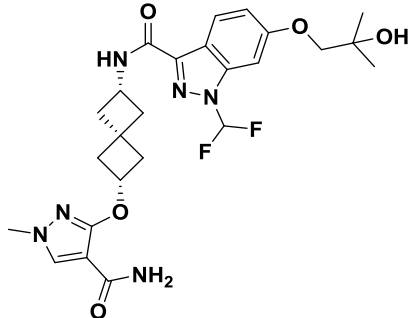
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
29		1-(2-aminoetil)-3- ({(aR)-6-[7- ciclopropil-6-(2- hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il}oxi)-1H- pirazol-4- carboxamida	552,2	A: 1,11 B: 1,08	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 5,26 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 4,19 (br t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (br t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,61 (ddd, J = 14,2, 8,7, 5,9 Hz, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 3H), 2,21 - 1,99 (m, 4H), 1,48 (br d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 2H).

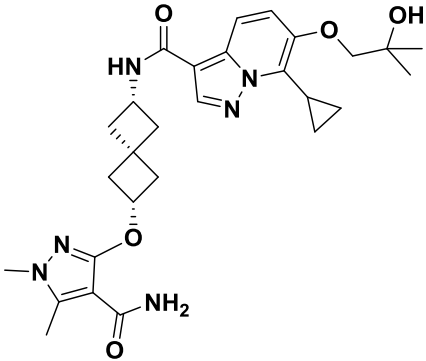
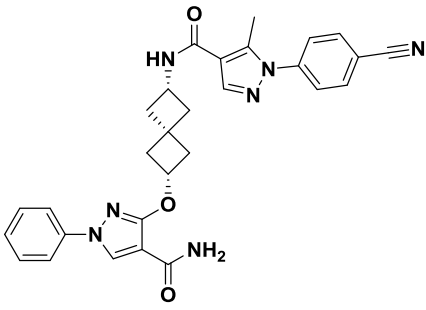
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
30		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol-5-ilo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida	559,0	A: 1,49 B: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,17 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,07 (m, 7H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,11 - 1,02 (m, 2H).

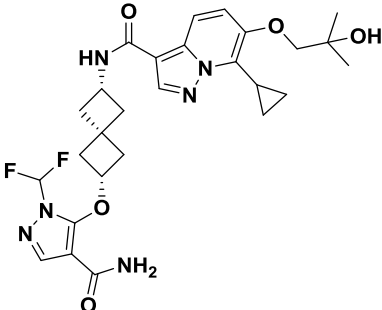
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
31		1-(2-cianofenil)-3- ({(aR)-6-[7- ciclopropil-6-(2- hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il}oxi)-1H- pirazol-4- carboxamida	610,5	A: 1,57 B: 1,58	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 5,00 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,45 - 2,22 (m, 4H), 2,16 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,47 (br d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

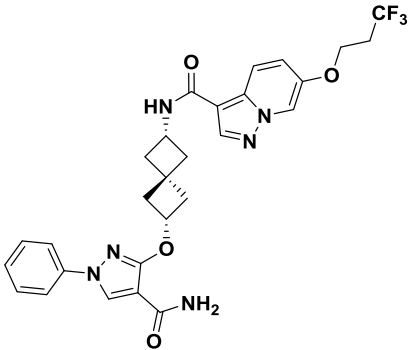
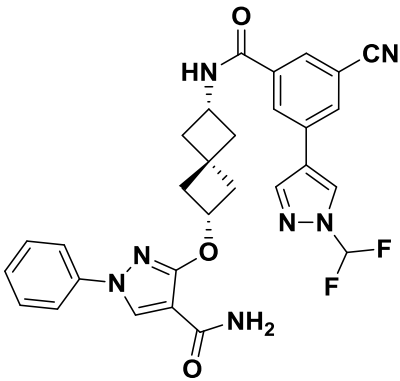
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
32		1-metil-3-(((<i>aR</i>)-6-[6-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1H-pirazol-4-carboxamida	480,5	A: 1,03 B: 1,04	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 3H), 2,61 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 4H).
33		1-metil-3-{{{(<i>aR</i>)-6-(6-{2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il}pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido)espiro[3,3]heptan-2-il}oxi}-1H-pirazol-4-carboxamida	492,2	A: 0,98 B: 1,01	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 3H).

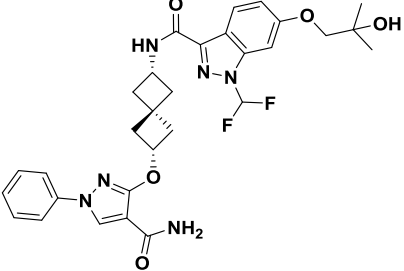
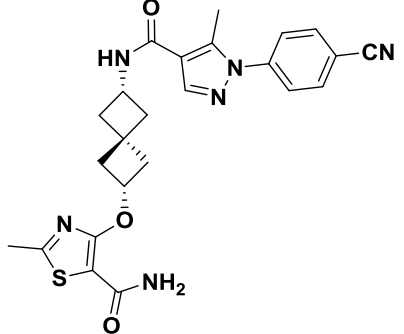
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
34		4-(((<i>aR</i>)-6-{6-[3-(clorometil)-3-(hidroximetil)azetidina-1-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il)oxi]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	545,2	A: 1,34 B: 1,31	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,18 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 6,98 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 5,12 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,24 (br dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 3H)
35		1-metil-3-(((<i>aR</i>)-6-[6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-carboxamida	493,3	A: 0,82 B: 0,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 8,07 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,87 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 4H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
36		<i>N</i> -{(<i>aR</i>)-6-[(4-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il}-1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-indazol-3-carboxamida	533,3	A: 1,41 B: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 - 6,89 (m, 2H), 6,55 (br s, 1H), 4,96 - 4,73 (m, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,08 (m, 4H), 1,28 - 1,11 (m, 6H).

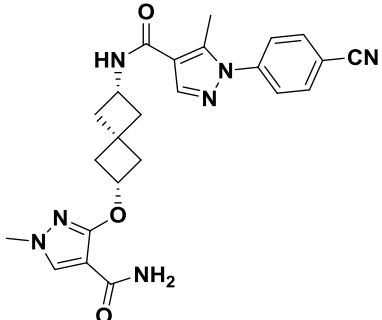
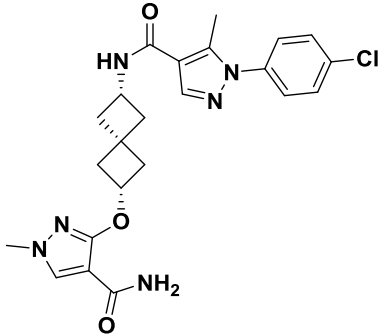
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
37		3-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]hep tan-2-il}oxi)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida	537,2	A: 1,48 B: 1,43	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,89 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 5H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,03 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 2H).
38		3-((<i>aR</i>)-6-[1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]espiro[3,3]hep tan-2-il}oxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	522,3	A: 1,71 B: 1,68	(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,29 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (br dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 4H), 7,49 (br t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,03 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 3H), 2,16 (br t, J = 9,9 Hz, 2H).

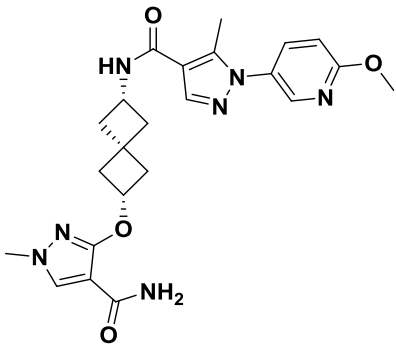
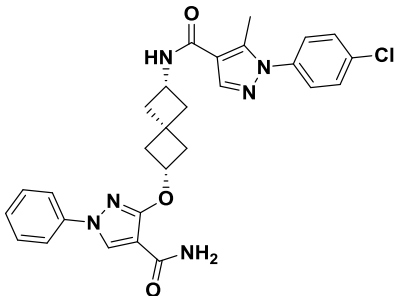
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
39		5-((<i>aR</i>)-6-[7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida	559,1	A: 1,40 B: 1,42	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,12 (br d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,34 (quin, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,34 (sxt, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 3H), 2,27 - 2,07 (m, 4H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
40		1-fenil-3-{[(<i>aR</i>)-6-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1H-pirazol-4-carboxamida	569,3	A: 1,85 B: 1,82	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (br t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 6,75 (br s, 1H), 5,03 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,83 (qt, J = 11,3, 5,6 Hz, 2H), 2,72 (dt, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,17 (br t, J = 9,8 Hz, 2H).
41		1-fenil-3-{[(<i>aR</i>)-6-{3-ciano-5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]benzamido}espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1H-pirazol-4-carboxamida	558,4	A: 1,84 B: 1,81	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,82 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,00 - 7,71 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,10 - 4,95 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 3H), 2,22 (br t, J = 10,1 Hz, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
42		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-6-[(4-carbamoil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	595,4	A: 1,87 B: 1,83	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 - 8,03 (m, 2H), 7,79 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,03 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,54 (br s, 1H), 2,73 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 5H), 1,25 (s, 6H).
43		2-metil-4-{[(aR)-6-[1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	477,2	A: 1,50 B: 1,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 5,13 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (m, 5H), 2,49 - 2,22 (m, 5H), 2,19 - 2,08 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
44		2-ciclopropil-4- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(4- cianofenil)-5-metil- 1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	502,9	A: 1,64 B: 1,62	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,46 - 2,21 (m, 5H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,23 - 1,10 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 2H)
45		2-ciclopropil-4- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(4- clorofenil)-5-metil- 1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	512,1	A: 1,87 B: 1,83	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (br t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 - 2,19 (m, 5H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,17 (br dd, <i>J</i> = 8,0, 2,9 Hz, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H)

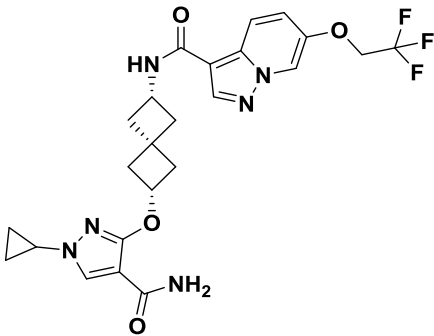
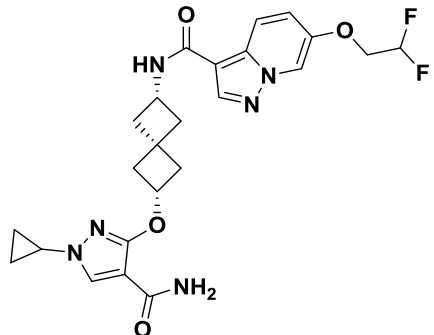
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
46		1-(4-cianofenil)-5-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-[(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	460,2	A: 1,15 B: 1,20	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (br dd, <i>J</i> = 11,6, 6,4 Hz, 3H), 2,27 - 2,06 (m, 4H)
47		1-(4-clorofenil)-5-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-[(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	469,4	A: 1,45 B: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 (br d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,87 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (br dd, <i>J</i> = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (br dd, <i>J</i> = 12,5, 7,1 Hz, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)

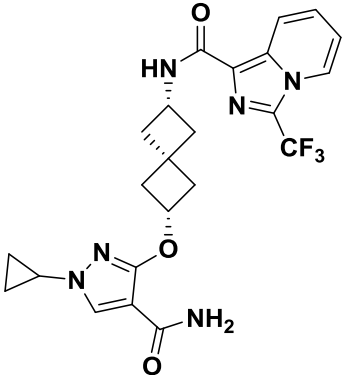
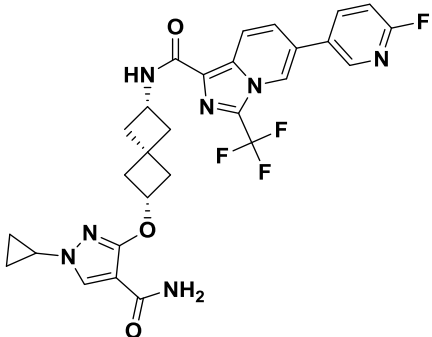
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
48		1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-N-[(aR)-6-[(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	466,2	A: 1,17 B: 1,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,94 - 4,78 (m, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,61 (br dd, <i>J</i> = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)
49		1-fenil-3-{[(aR)-6-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1H-pirazol-4-carboxamida	531,2	A: 1,90 B: 1,87	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (br d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,74 (br s, 1H), 5,04 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 2,72 (dt, <i>J</i> = 11,2, 5,5 Hz, 1H), 2,55(s, 3H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,17 (br t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H)

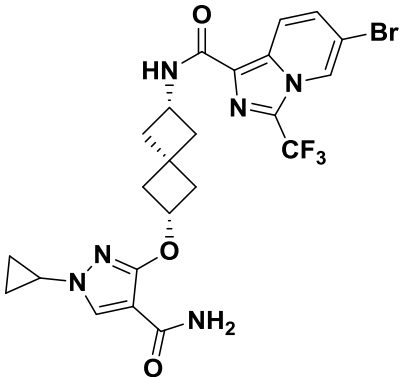
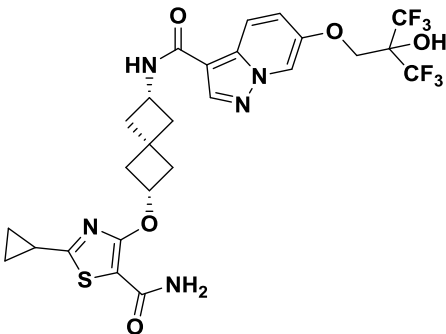
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
50		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[1-(6- metoxipiridin-3-il)-5- metil-1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	492,2	A: 1,29 B: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,89 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,57 (dt, <i>J</i> = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 2,61 (br dd, <i>J</i> = 11,0, 6,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H)
51		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[1-(4- clorofenil)-5-metil- 1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	495,2	A: 1,62 B: 1,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,89 (br t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 2,61 (br dd, <i>J</i> = 11,1, 6,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 4H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 0,99 (br d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H), 0,92 (br d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
52		1-(difluorometil)-3- {[(<i>aR</i>)-6-{6-[3,3,3- trifluoro-2-hidroxi-2- (trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5- a]piridin-3- amido}espiro[3,3]he- ptan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	627,2	A: 1,66 B: 1,66	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,95 (br t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,10 (m, 5H)
53		1-(difluorometil)-3- {[(<i>aR</i>)-6-[6-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	529,3	A: 1,57 B: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H), 4,96 (br t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,87 (q, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,50 - 2,21 (m, 5H), 2,16 (br t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
54		1-(4-cianofenil)-5-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-{[4-carbamoil-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]oxi}espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	495,9	A: 1,44 B: 1,45	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,00 (br d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (br d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 2H), 4,31 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,64 (br d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 3H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)
55		1-(4-clorofenil)-5-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-{[4-carbamoil-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]oxi}espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	505,3	A: 1,66 B: 1,67	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 - 7,45 (m, 5H), 7,40 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,95 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 3H), 2,14 (br t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H)

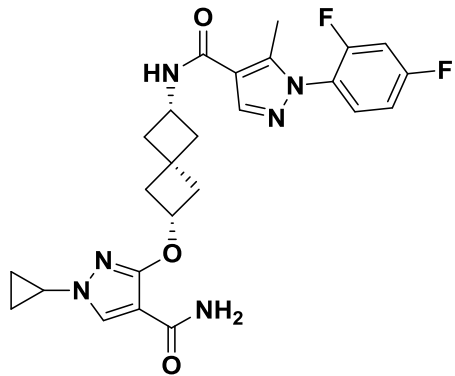
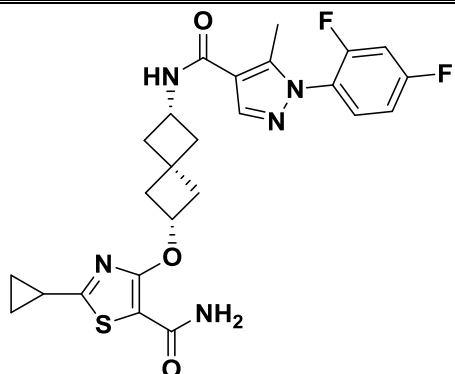
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
56		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[6-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	519,0	A: 1,51 B: 1,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (br d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,99 - 4,77 (m, 3H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,57 (dt, <i>J</i> = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 2,63 (dt, <i>J</i> = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,44 (br dd, <i>J</i> = 11,4, 4,7 Hz, 2H), 2,34 (br s, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 4H), 0,99 (br d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 2H)
57		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[6-(2,2- difluoroetoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	501,3	A: 1,31 B: 1,32	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 - 8,04 (m, 3H), 7,90 - 7,70 (m, 1H), 7,19 (br d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,31 - 5,92 (m, 1H), 5,10 - 4,86 (m, 1H), 4,63 - 4,36 (m, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 2H), 3,55 - 3,29 (m, 2H), 2,81 - 2,38 (m, 5H), 2,31 - 2,04 (m, 4H), 1,11 - 0,80 (m, 4H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
58		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[3- (trifluorometil)imida zo[1,5-a]piridin-1- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	489,0	A: 1,63 B: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (br d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,38 - 8,18 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 3,58 (dt, <i>J</i> = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (br dd, <i>J</i> = 11,4, 6,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,09 (m, 6H), 1,07 - 0,95 (m, 2H), 0,96 - 0,84 (m, 2H)
59		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[6-(6- fluoropiridin-3-il)-3- (trifluorometil)imida zo[1,5-a]piridin-1- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	584,2	A: 1,76 B: 1,76	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (br d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 2H), 8,47 - 8,27 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (br d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,90 (br t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 3,57 (dt, <i>J</i> = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,19 (br d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,63 (br dd, <i>J</i> = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 5H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 0,99 (br d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H)

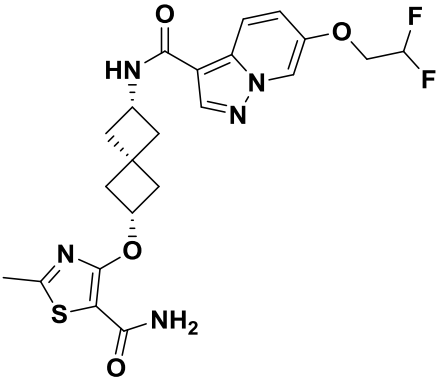
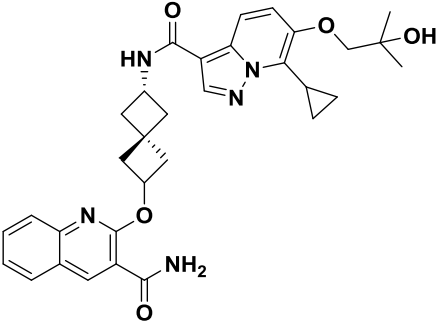
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
60		1-ciclopropil-3- {[(<i>aR</i>)-6-[6-bromo-3- (trifluorometil)imida zo[1,5-a]piridin-1- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	569,1	C: 9,19 D: 10,18	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,64 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 4H), 2,31 - 2,19 (m, 4H), 1,07 - 1,01 (m, 4H)
61		2-ciclopropil-4- {[(<i>aR</i>)-6-{6-[3,3,3- trifluoro-2-hidroxi-2- (trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5- a]piridin-3- amido}espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	634,1	A: 1,82 B: 1,80	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,08 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 - 4,26 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (br dd, <i>J</i> = 11,3, 5,5 Hz, 2H), 2,39 - 2,20 (m, 4H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H)

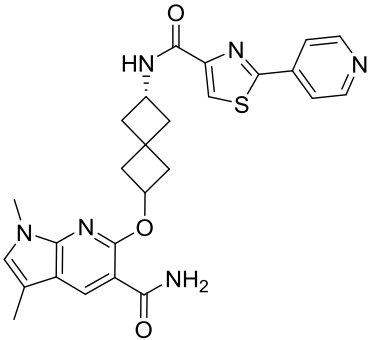
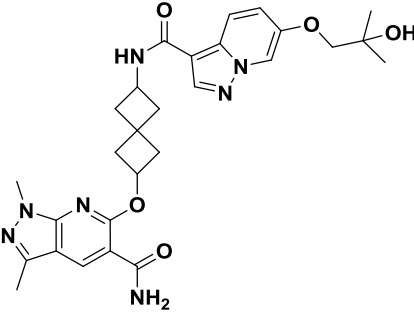
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
62		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[6-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	535,9	A: 1,75 B: 1,73	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,37 (br d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (br t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (q, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,44 - 4,19 (m, 1H), 2,60 (br dd, <i>J</i> = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 2,42 (br d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 0,97 (br d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H)
63		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[6-(6- fluoropiridin-3-il)-3- (trifluorometil)imida zo[1,5-a]piridin-1- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	601,0	A: 2,05 B: 2,02	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,07 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,26 (m, 7H), 2,23 (dd, <i>J</i> = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 1,17 (dd, <i>J</i> = 7,9, 3,1 Hz, 2H), 0,99 (quin, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H)

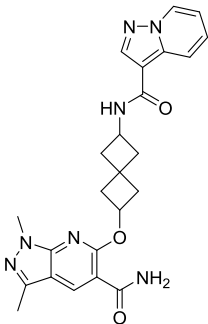
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
64		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[3- (trifluorometil)imida zo[1,5-a]piridin-1- amido]espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	506,3	A: 1,93 B: 1,88	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (br d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,30 (br d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 8,25 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 7,16 (br t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 5,06 (quin, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dq, <i>J</i> = 16,0, 7,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 5H), 2,21 (br dd, <i>J</i> = 11,7, 7,1 Hz, 1H), 1,15 (br dd, <i>J</i> = 8,0, 2,8 Hz, 2H), 0,96 (br d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H)
65		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-(5-metil-1- fenil-1H-pirazol-4- amido)espiro[3,3]hep tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	461,0	A: 1,41 B: 1,41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 7,07 (br s, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46 - 2,26 (m, 3H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 0,98 (br d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,91 (br d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H)

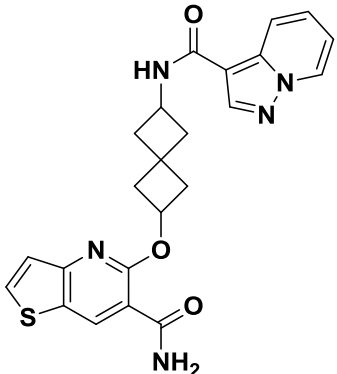
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
66		1-ciclopropil-3- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(2,4- difluorofenil)-5- metil-1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1H- pirazol-4- carboxamida	497,2	A: 1,46 B: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (br d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (br t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,58 (br s, 1H), 4,86 (quin, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 2,58 (td, <i>J</i> = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H)
67		2-ciclopropil-4- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(2,4- difluorofenil)-5- metil-1H-pirazol-4- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	514,3	A: 1,74 B: 1,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29 (br d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (br s, 1H), 7,28 (br t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 5,04 (quin, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 - 2,05 (m, 4H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 0,94 (br d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H)

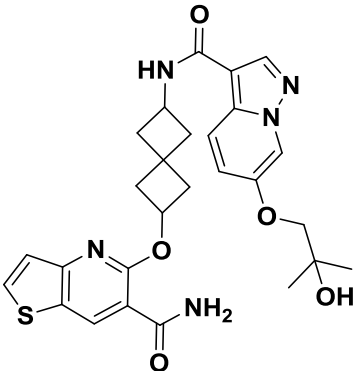
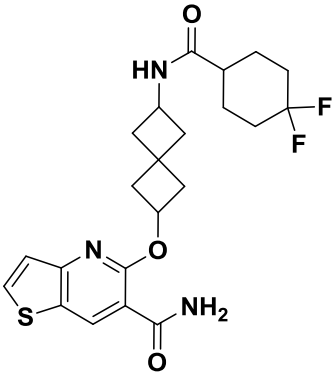
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
68		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-(5-metil-1- fenil-1H-pirazol-4- amido)espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi}-1,3- tiazol-5-carboxamida	478,3	A: 1,69 B: 1,68	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (br d, J = 5,4 Hz, 3H), 5,05 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 4H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 0,95 (br s, 2H)
69		1-ciclopropil-3- ({(aR)-6-[7- ciclopropil-6-(2- hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol- o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep- tan-2-il]oxi)-1H- pirazol-4- carboxamida	549,3	C: 7,58 D: 6,20	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,56 (dt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,35 (m, 9H), 1,22 - 1,13 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 4H).

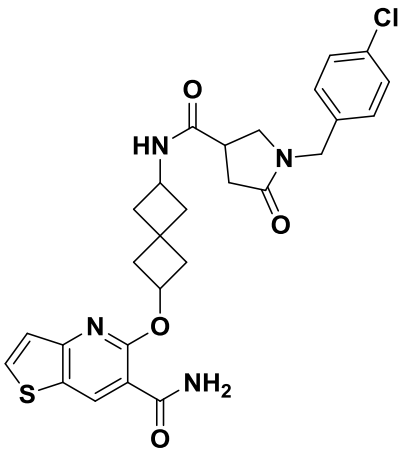
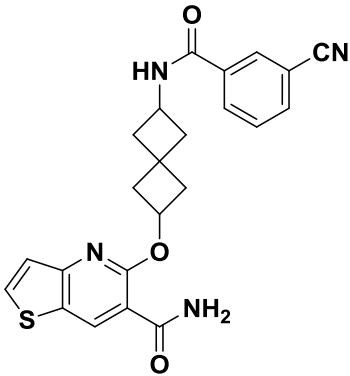
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
70		2-metil-4-{[(<i>aR</i>)-6-[6-(2,2-difluoroetoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	492,2	A: 1,44 B: 1,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (br d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (br d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,33 (br d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,59 - 6,22 (m, 1H), 5,11 (br t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,23 (m, 3H), 2,61 (br d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 - 2,07 (m, 6H)
71		2-(((<i>aR</i>)-6-(7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)quinolin-3-carboxamida	570,4	A: 1,74 B: 1,74	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 18,6, 8,8 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 5,36 (quin, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,42 - 2,11 (m, 5H), 1,46 (br d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,06 (br dd, <i>J</i> = 8,5, 2,1 Hz, 2H)

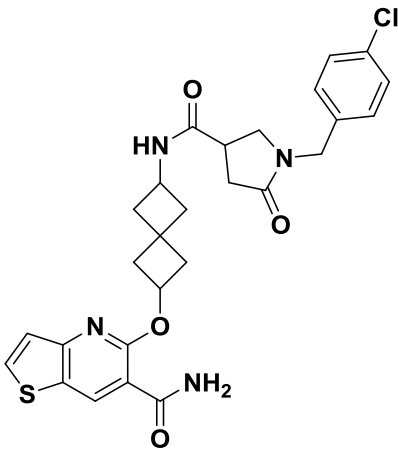
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
72		N-[6-({5-carbamoyl-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	504,3	A: 1,38 B: 1,05	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8,76 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 8,71 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37- 2,26 (m, 6H)
73		6-({6-[6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida	548,0	A: 1,32 B: 1,33	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8,59 (s, 1H), 8,49 - 8,35 (m, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 5,28 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (dt, <i>J</i> = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 2,25 (m, 4H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

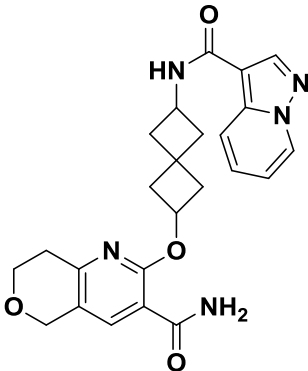
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
74		1,3-dimetil-6-[(6-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida	460,0	A: 1,27 B: 1,28	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 1H), 7,04(t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 4H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)

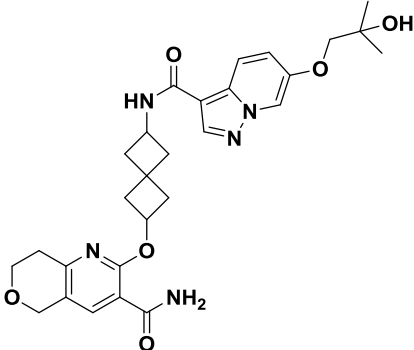
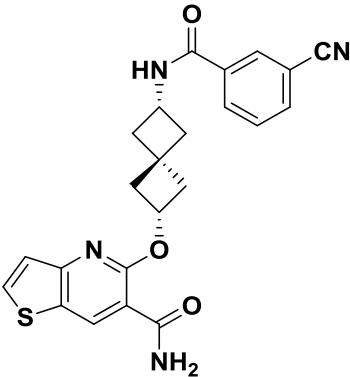
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
75		5-[(6-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il)oxi]tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	448,2	A: 1,38 B: 1,39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,06 (m, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,04 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 2,72 (dd, <i>J</i> = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 2,56 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 6H)

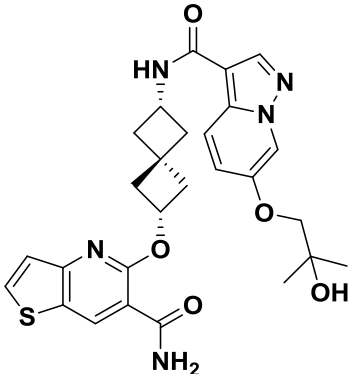
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
76		5-({6-[6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	536,2	A: 1,43 B: 1,44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 5,22 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,38 - 2,15 (m, 4H), 1,21 (s, 6H)
77		5-{{6-(4,4-difluorociclohexanamido)espiro[3,3]heptan-2-il}oxi}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	450,2	A: 1,53 B: 1,54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,81 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 4H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,64 - 1,51 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
78		<i>N</i> -[6-({6-carbamoyltieno[3,2-b]piridin-5-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1-[(4-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (diastereómero 1)	540,2	A: 1,54 B: 1,55	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,81 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 5,25 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,30 - 2,17 (m, 4H)
79		5-{{6-(3-cianobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il}oxi}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	433,2	A: 1,50 B: sin ionización	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,82 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,18 (m, 6H)

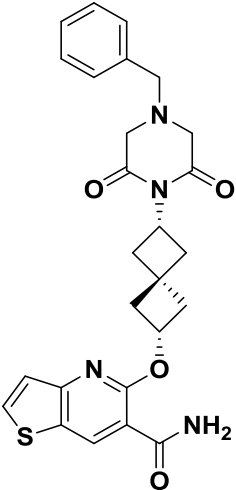
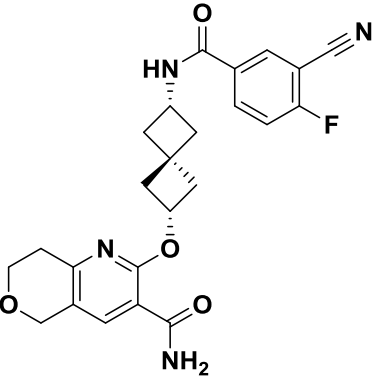
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
80		N-[6-({6-carbamoyltieno[3,2-b]piridin-5-yl}oxi)espiro[3,3]heptan-2-yl]-1-[(4-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (diastereómero 2)	540,2	A: 1,62 B: 1,62	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,81 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 5,24 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,30 - 2,17 (m, 4H)

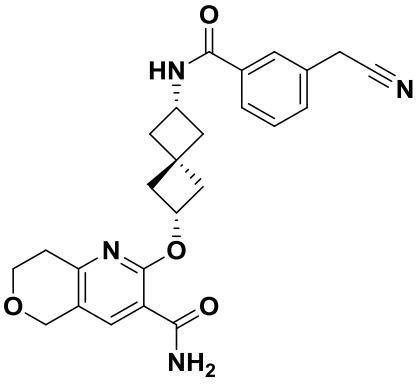
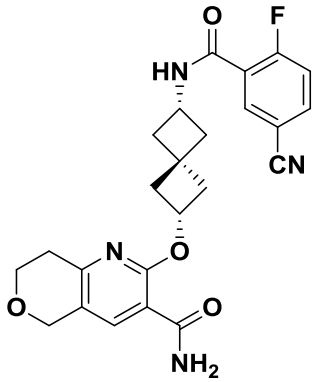
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
81		2-[(6-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il)oxi]-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	448,2	A: 1,30 B: 1,29	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,13- 6,96 (m, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,81 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)

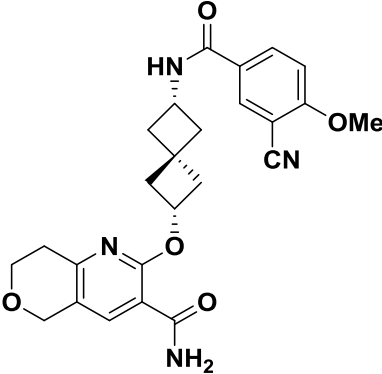
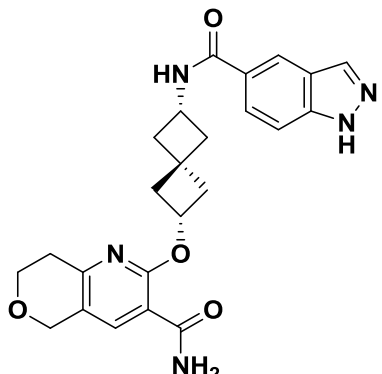
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
82		N-[6-({3-carbamoyl-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	536,3	A: 1,37 B: 1,37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,49 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,45 (br s, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,03 (m, 4H), 1,22 (s, 6H)
83		5-[(aR)-6-(3-cianobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi]tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	433,0	A: 1,58 B: 1,58	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 3H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 6H)

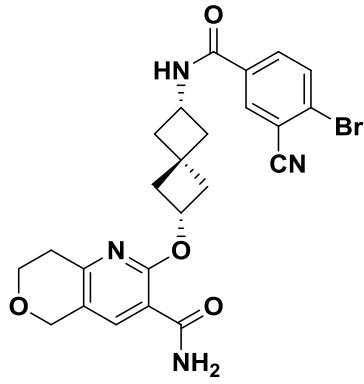
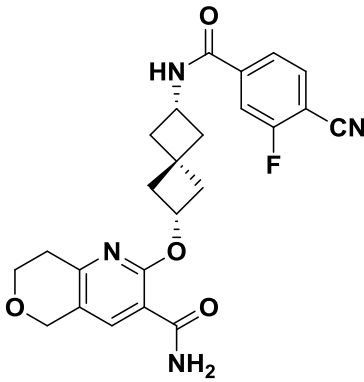
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
84		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(<i>aR</i>)-6-($\{6$ -carbamoiltieno[3,2-b]piridin-5-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	536,2	A: 1,50 B: 1,51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,83 (s, 1H), 8,49 - 8,38 (m, 2H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 5,21 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,39- 2,16 (m, 5H), 1,23 (s, 6H)

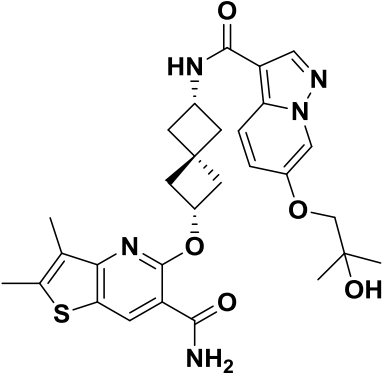
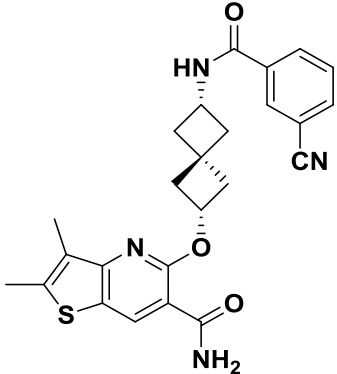
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
85		2-{[(<i>aR</i>)-6-(3-cyanobenzamido)spiro[3,3]heptan-2-yl]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	433,2	A: 1,42 B: 1,42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,55 (br.s., 1H), 5,21 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 4H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
86		5-{[(<i>aR</i>)-6-(4-bencil-2,6-dioxopiperazin-1-il)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	491,3	A: 1,97 B: 1,92	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (br s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 5H), 5,26 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,74 - 2,55 (m, 4H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 3H)
87		2-{[(<i>aR</i>)-6-(3-ciano-4-fluorobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	451,2	A: 1,39 B: 1,50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,09 (m, 4H)

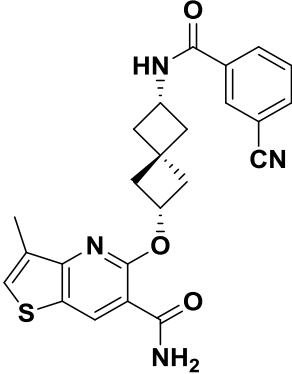
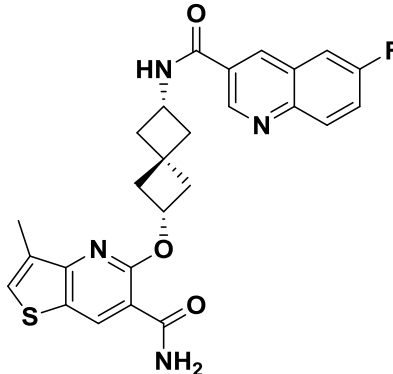
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
88		2-{[(<i>aR</i>)-6-[3-(cianometil)benzamido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	447,2	A: 1,25 B: 1,37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 5,20 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,81 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 4H)
89		2-{[(<i>aR</i>)-6-(5-ciano-2-fluorobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	451,2	A: 1,31 B: 1,42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 5,19 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,30 (dq, <i>J</i> = 15,7, 7,8 Hz, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,5 Hz, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 4H).

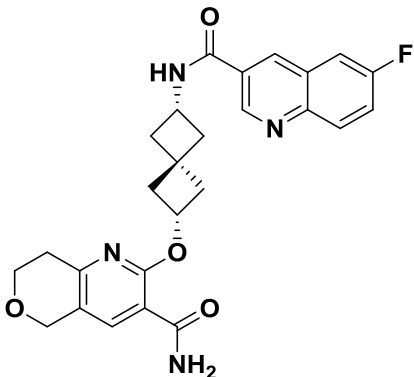
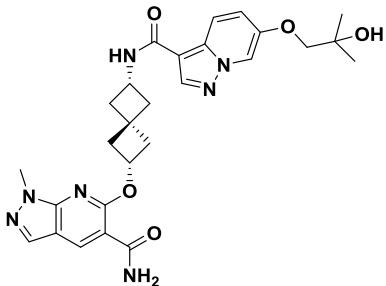
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
90		2-[(aR)-6-(3-ciano-4-metoxibenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	463,2	A: 1,34 B: 1,45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,26 - 5,12 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,28 - 2,07 (m, 4H)
91		<i>N</i> -[(aR)-6-({3-carbamoyl-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-5-carboxamida	448,2	A: 1,07 B: 1,19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,25 (br s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,67 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 4H)

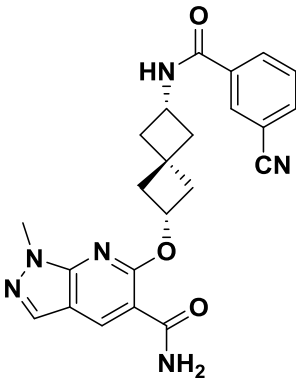
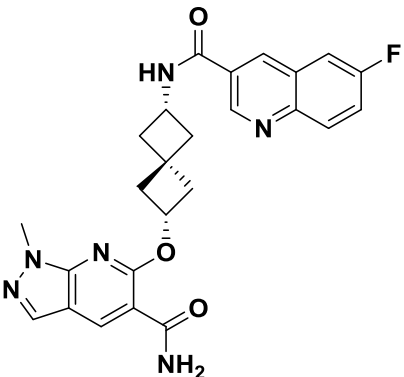
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
92		2-{[(<i>aR</i>)-6-(4-bromo-3-cyanobenzamido)spiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	511,1	A: 1,52 B: 1,63	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 4H)
93		2-{[(<i>aR</i>)-6-(4-cyano-3-fluorobenzamido)spiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	451,2	A: 1,40 B: 1,51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
94		2,3-dimetil-5-{[(<i>aR</i>)- 6-[6-(2-hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep tan-2- il]oxi}tieno[3,2- b]piridin-6- carboxamida	564,0	A: 1,82 B: 1,82	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,69 (s, 1H), 8,48 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,7, 2,1 Hz, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 - 2,14 (m, 9H), 1,23 (s, 6H)
95		2,3-dimetil-5-{[(<i>aR</i>)- 6-(3- cianobenzamido)espi ro[3,3]heptan-2- il]oxi}tieno[3,2- b]piridin-6- carboxamida	461,0	A: 1,92 B: 1,94	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,84 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,54 (m, 3H), 5,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 2,74 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 10H)

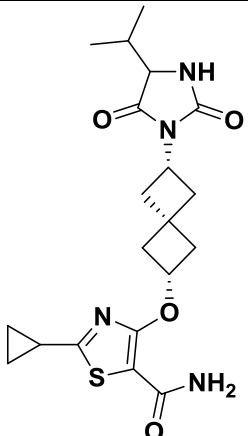
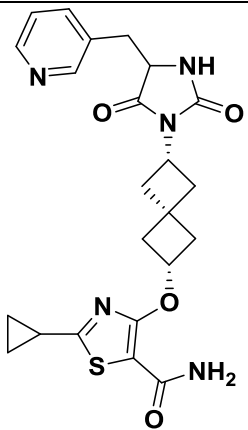
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
96		6-fluoro- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6- ({6-carbamoyl-2,3- dimethylthieno[3,2- b]piridin-5- il}oxi)espiro[3,3]hept- an-2-il]quinolin-3- carboxamida	505,3	A: 1,96 B: 1,90	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,20 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 5,27 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 12,1, 5,3 Hz, 2H), 2,39 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 9H)
97		3-metil-5-{[(<i>aR</i>)-6- [6-(2-hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol- o[1,5-a]piridin-3- amido]espiro[3,3]hep- tan-2- il]oxi}tieno[3,2- b]piridin-6- carboxamida	550,3	A: 1,70 B: 1,71	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 6H), 1,20 (s, 6H)

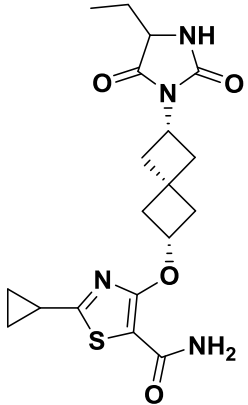
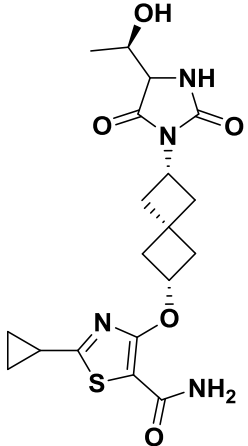
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
98		3-metil-5-{[(<i>aR</i>)-6-(3-cianobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida	447,0	A: 1,80 B: 1,81	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8,85 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 5,31 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,33 - 2,13 (m, 5H)
99		6-fluoro- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-({6-carbamoyl-3-methyltieno[3,2-b]piridin-5-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]quinolin-3-carboxamida	491,3	A: 1,84 B: 1,78	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 9,24 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,87 - 8,69 (m, 2H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 9,4, 5,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (td, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,71 (br s, 2H), 5,31 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 2,81 (dt, <i>J</i> = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 5H), 2,35 - 2,23 (m, 4H),

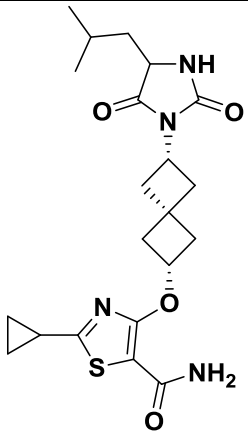
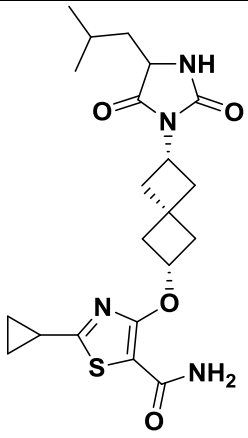
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
100		6-fluoro- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6- ({3-carbamoyl- 5H,7H,8H- pirano[4,3- <i>b</i>]piridin- 2- il}oxi)espiro[3,3]hept- an-2-il]quinolin-3- carboxamida	477,2	A: 1,49 B: 1,40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 9,3, 5,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (td, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,64 (br.s., 1H), 7,57 (br s, 1H), 5,21 (quin, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,31 - 2,10 (m, 6H)
101		1-metil-6-{{(<i>aR</i>)-6- [6-(2-hidroxi-2- metilpropoxi)pirazol- o[1,5- <i>a</i>]piridin-3- amido]espiro[3,3]hept- an-2-il]oxi}-1H- pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5- carboxamida	534,0	A: 1,34 B: 1,35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 3H), 2,80 (dt, <i>J</i> = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 6H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
102		1-metil-6-{[(<i>aR</i>)-6-(3-cianobenzamido)espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida	431,0	A: 1,38 B: 1,40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,83 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,80 (dt, <i>J</i> = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,16 (m, 6H)
103		6-fluoro- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]quinolin-3-carboxamida	475,0	A: 1,45 B: 1,38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 7,78 (td, <i>J</i> = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 5,29 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,21 (m, 6H)

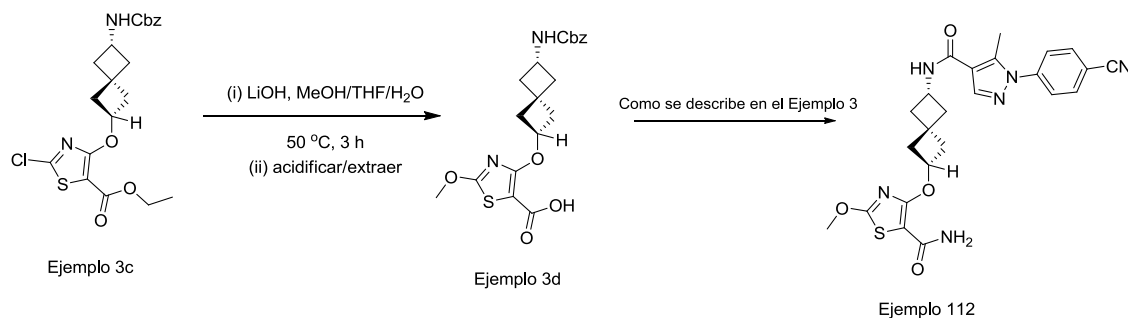
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
104		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-(4-bencil- 2,5- dioxoimidazolidin-1- il)espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1H-pirazol- 4-carboxamida	450,3	C: 7,97 D: 6,33	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,89 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (m, 5H), 4,93 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,80 - 2,58 (m, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,31 - 1,99 (m, 4H), 1,11 - 0,94 (m, 4H)
105		1-ciclopropil-3- {[(aR)-6-[4-(2- metilpropil)-2,5- dioxoimidazolidin-1- il]espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1H-pirazol- 4-carboxamida	416,3	C: 8,01 D: 6,49	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 3,56 (dt, <i>J</i> = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,74 (dt, <i>J</i> = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 14,0, 8,9, 5,5 Hz, 1H), 1,12 - 0,85 (m, 10H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
106		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[2,5-dioxo- 4-(propan-2- il)imidazolidin-1- il]espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida	419,2	C: 8,76 D: 7,34	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 5,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,58 (dt, <i>J</i> = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 5H), 2,15 (td, <i>J</i> = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 1,04 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)
107		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-{2,5-dioxo- 4-[(piridin-3- il)metil]imidazolidin- 1- il}espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida	468,2	C: 8,46 D: 7,01	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,81 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 5,13 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,67 (dt, <i>J</i> = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 5H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
108		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-(4-etil-2,5- dioxoimidazolidin-1- il)espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida	405,2	C: 6,50 D: 4,10	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,22 - 4,81 (m, 1H), 4,53 - 4,12 (m, 1H), 4,00 - 3,72 (m, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,44 (dt, <i>J</i> = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 2,38 - 2,13 (m, 5H), 2,08 (s, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H)
109		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-{4-[(1R)-1- hidroxietil]-2,5- dioxoimidazolidin-1- il}espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida	403,2	C: 8,23 D: 6,71	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 5,81 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,98 (br d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 2,72 (br d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 2,59 (dt, <i>J</i> = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 6H), 1,83 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,20 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,0 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, RT (min.)	¹ H RMN
110		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[4-(2- metilpropil)-2,5- dioxoimidazolidin-1- il]espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida, diastereómero 1	433,2	E: 2,41	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 5,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,58 (dt, <i>J</i> = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 5H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 9,0, 4,4 Hz, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 1H), 1,23 - 1,13 (m, 4H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H)
111		2-ciclopropil-4- {[(aR)-6-[4-(2- metilpropil)-2,5- dioxoimidazolidin-1- il]espiro[3,3]heptan- 2-il]oxi}-1,3-tiazol- 5-carboxamida, diastereómero 2	433,2	E: 2,40	(500 MHz, METANOL-d ₄) δ 5,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 2,97 (td, <i>J</i> = 10,1, 3,7 Hz, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 5H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 4H), 1,12 - 1,06 (m, 2H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6H)

Ejemplo 112: 4-(((2S,4s,6S)-6-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-2-metoxitiazol-5-carboxamida

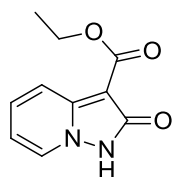


Ejemplo 3 (500 mg, 1,11 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL)/THF (3,00 mL) y se trató con LiOH (1 M ac.) (3,33 mL, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (~10 mL). EtOAc (10 mL) se añadió y la mezcla de reacción se acidificó lentamente por la adición de HCl (1 M ac.) (3,33 mL, 3,33 mmol) (pH ~ 3,0). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. EtOAc se removió a presión reducida para obtener el Ejemplo 3c, que se usó sin ulterior purificación en la posterior etapa como se describió en el Ejemplo 3, para obtener el Ejemplo 112 (3,9 mg, 23 %). MS (ESI) *m/z*: 493,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,04 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,25 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,22 (m, 5H), 2,22 - 2,07 (m, 2H)

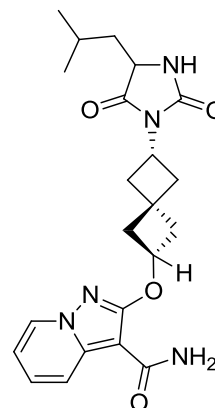
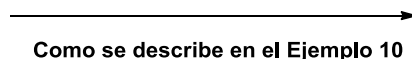
Los Ejemplos 113 a 117 se prepararon como se describió para el Ejemplo 112.

Los Ejemplos 118 a 138 se prepararon como se describió para el Ejemplo 6.

Ejemplo 139: 2-(((2S,4s,6S)-6-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 6c



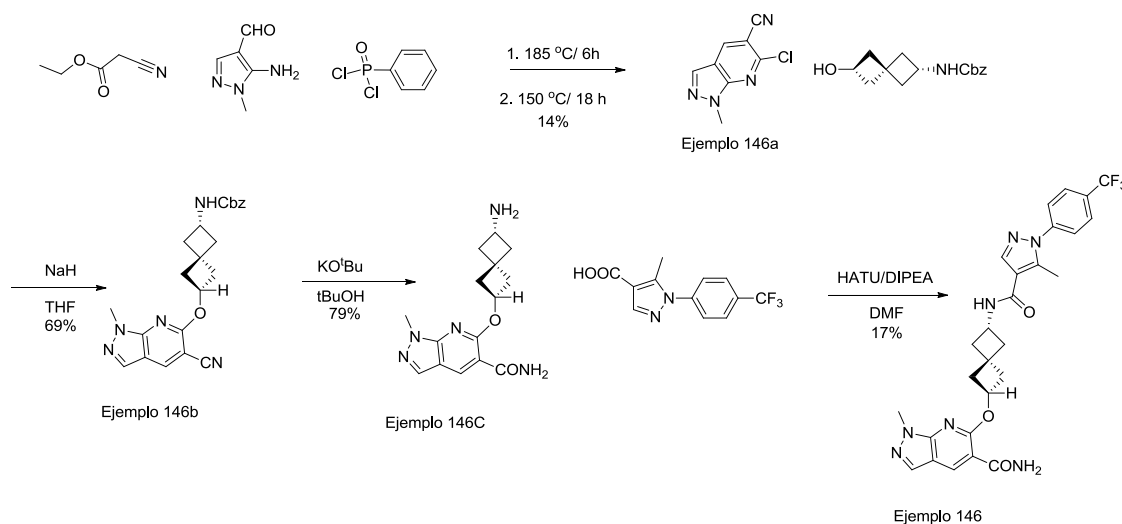
Ejemplo 139

El Ejemplo 139 se preparó a partir del Ejemplo 6C como se describió en el Ejemplo 10 anterior. (4,6 mg, 19 %). MS (ESI) m/z : 426,3. ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,00 (dt, $J = 10,2, 5,1$ Hz, 2H), 2,83 (dt, $J = 11,6, 5,9$ Hz, 1H), 2,69 (dt, $J = 12,0, 6,1$ Hz, 1H), 2,50 - 2,21 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (m, 1H), 1,67 (ddd, $J = 13,6, 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 1,50 (ddd, $J = 14,0, 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Los Ejemplos 140 a 141 se prepararon como se describió para el Ejemplo 124.

Los Ejemplos 142 a 145 se prepararon como se describió para el Ejemplo 12.

Ejemplo 146: 1-metil-6-(((2S,4s,6S)-6-(5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida



15

Ejemplo 146a: 6-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

Una solución de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (2,5 g, 20 mmol)

en cianoacetato de etilo (4,52 g, 40,0 mmol) se calentó hasta 185 °C durante 6 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo (50 mL) para obtener un sólido marrón que se combinó con dicloruro fenilfosfónico (24,36 mL, 172 mmol) y se calentó a 150 °C durante 18 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se dividió en agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (500 mg, 2,47 mmol, 14,3 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

10

Ejemplo 146b: ((2S,4s,6S)-6-((5-ciano-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)espiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo

A la solución agitada de (6-hidroxiespiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (1080 mg, 4,15 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (415 mg, 10,4 mmol) en porciones durante 10 min. Después de 10 minutos, el Ejemplo 146a (800 mg, 4,15 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con MeOH (5 mL) gota a gota durante 10 min. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se añadió agua (100 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío durante 16 horas para obtener el Ejemplo 14b (1,2 g, 69 % de rendimiento).

20

Ejemplo 146: 1-metil-6-(((2S,4s,6S)-6-(5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)espiro[3,3]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida

25

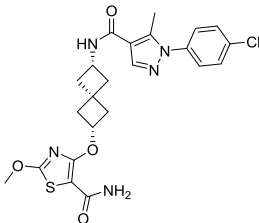
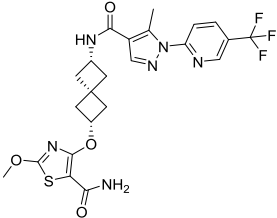
A la solución agitada de Ejemplo 146c (30 mg, 0,10 mmol) y ácido 5-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (26,9 mg, 0,100 mmol) en DMF (1 mL), HATU (37,9 mg, 0,100 mmol) se añadió seguido por DIPEA (0,052 mL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 146 MS (ESI) *m/z*: 554,3. ¹H MS (ESI) *m/z*: 426,3. ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 3,00 (dt, J = 10,2, 5,1 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,69 (dt,

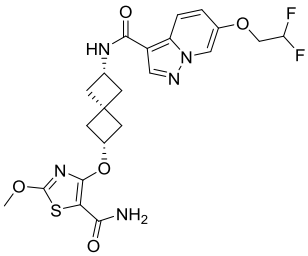
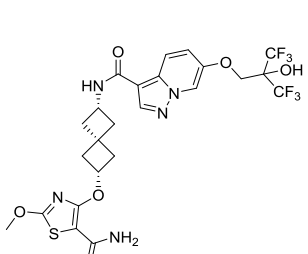
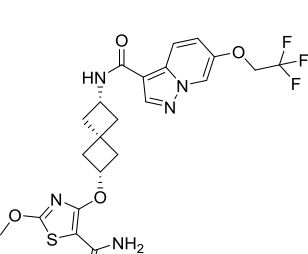
30

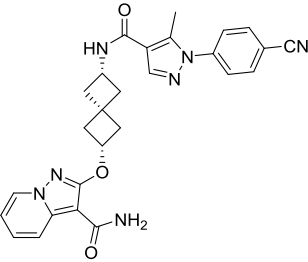
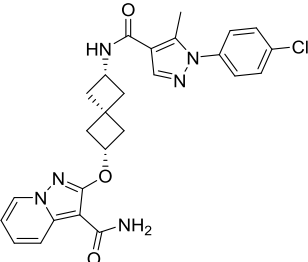
J = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 2,50 - 2,21 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 13,6, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,50 (ddd, J = 14,0, 8,9, 5,5 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

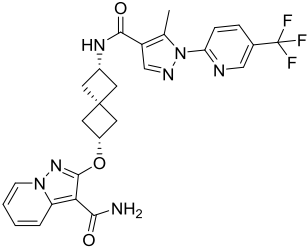
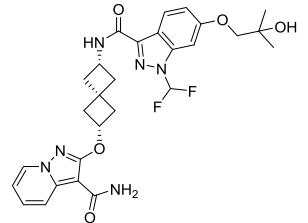
Los Ejemplos 147 a 180 se prepararon como se describió para el Ejemplo 146.

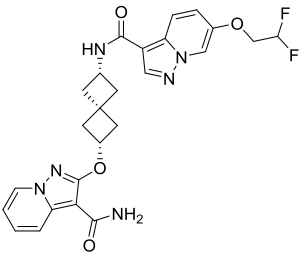
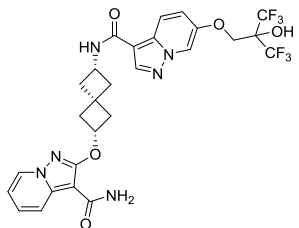
Los Ejemplos 181 a 182 se prepararon como se describió para el Ejemplo 95.

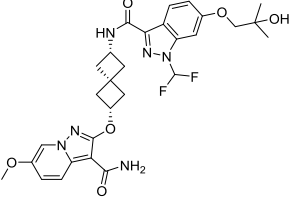
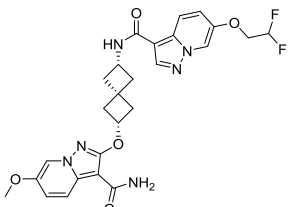
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H)+	Método de RT HPLC (min)	¹ H RMN
113		2-metoxi-4-{[(4s)-6-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	502	A: 1,91 B: 1,79	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,04 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (qd, J = 11,2, 6,4 Hz, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H)
114		2-metoxi-4-{[(4s)-6-{5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-amido}espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	537,3	A: 1,99 B: 1,89	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,91 (br s, 1H), 8,39 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,04 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,16 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,86 (br s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,04 (m, 7H)

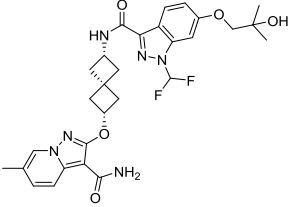
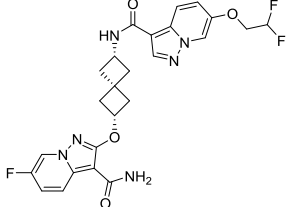
115		2-metoxi-4-{[(4s)-6-[6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	508,2	A: 1,48 B: 1,48	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,32 (br d, J = 9,8 Hz, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 1H), 5,03 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,62 (dt, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,07 (m, 7H)
116		2-metoxi-4-{[(4s)-6-{6-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	624,3	A: 1,73 B: 1,80	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,28 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,05 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,37 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,33 (br d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,64 (dt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,10 (m, 7H)
117		2-metoxi-4-{[(4s)-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1,3-tiazol-5-carboxamida	526	A: 1,61 B: 1,61	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 2H), 6,72 (br s, 1H), 5,10 - 4,95 (m, 1H), 4,85 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,46 - 4,26 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,62 (br dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,07 (m, 7H)

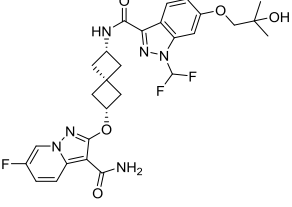
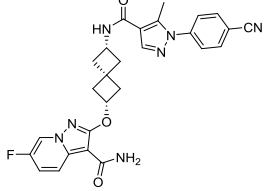
118		1-(4-cianofenil)-5-metil-N- [(4s)-6-({3- carbamoilpirazolo[1,5- a]piridin-2- il}oxi)espiro[3,3]heptan-2- il]-1H-pirazol-4-carboxamida	496,2	A: 1,45 B: 1,43	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,30 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 3H), 7,80 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,14 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 2,72 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 2,46 (br s, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 3H), 2,19 (br s, 2H)
119		1-(4-clorofenil)-5-metil-N- [(4s)-6-({3- carbamoilpirazolo[1,5- a]piridin-2- il}oxi)espiro[3,3]heptan-2- il]-1H-pirazol-4-carboxamida	505,3	A: 1,68 B: 1,66	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,26 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 5,15 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 2,72 (br dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,53 (br s, 4H), 2,50 - 2,25 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 2H)

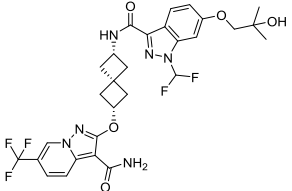
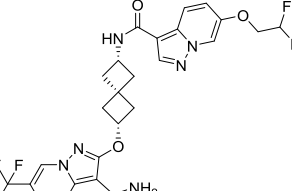
120		5-metil-N-[(4s)-6-({3-carbamoilpirazolo[1,5-il]oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	540,1	A: 1,82 B: 1,97	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,91 (s, 1H), 8,54 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,38 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 2H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,13 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 1H), 3,41 (br s, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,22 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 2H)
121		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	569,3	A: 1,81 B: 1,68	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,16 (m, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,45 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 2H), 6,98 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,72 (br dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,43 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 5H), 1,29 - 1,22 (m, 6H)

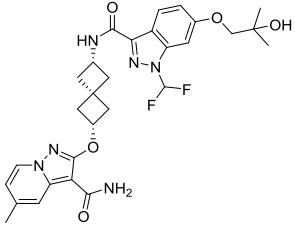
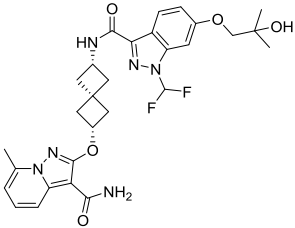
122		2-{[(4s)-6-[6-(2,2-difluoroethoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	511,1	A: 1,49 B: 1,60	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 - 8,57 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,08 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,57 - 6,32 (m, 1H), 5,15 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 3H), 2,74 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 2H)
123		2-{[(4s)-6-{6-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	627,1	A: 1,65 B: 1,65	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,04 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (br t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,98 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,65 (br s, 1H), 5,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,65 (br s, 1H), 2,72 (dt, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)

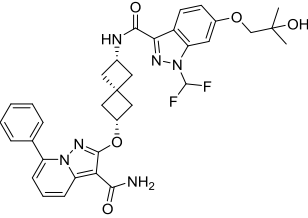
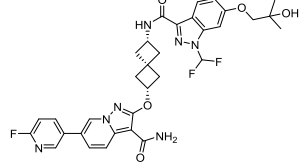
124		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	599,3	A: 1,73 B: 1,73	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,57 (br s, 1H), 5,07 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,69 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,18 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
125		6-metoxi-2-{[(4s)-6-[6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	541,2	A: 1,53 B: 1,61	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 6,55 - 6,22 (m, 1H), 5,11 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (dt, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 2H)

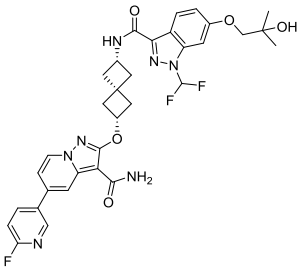
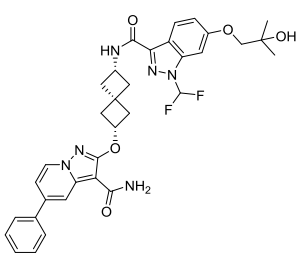
126		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	583,4	A: 1,84 B:1,84	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 7,08 (br d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,55 (br s, 1H), 5,10 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,17 (m, 8H), 1,25 (s, 7H)
127		6-fluoro-2-{{[(4s)-6-[6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il}oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	529,4	A: 1,54 B: 1,53	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (br d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,16 - 7,99 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,55 - 6,20 (m, 1H), 5,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 3H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H)

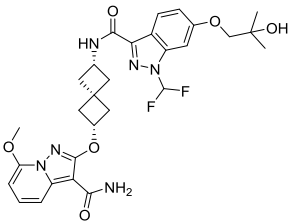
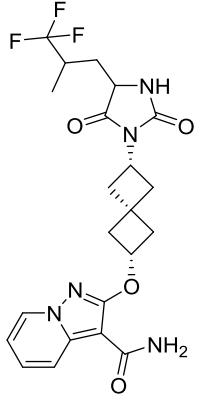
128		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	587,1	A: 1,69 B: 1,71	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,83 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,64 (br s, 1H), 5,09 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 2,70 (dt, J = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
129		1-(4-cianofenil)-5-metil-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	514,3	A: 1,54 B: 1,52	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (br s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 8,00 (br d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (br t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,24 (m, 4H), 2,23 - 2,11 (m, 2H)

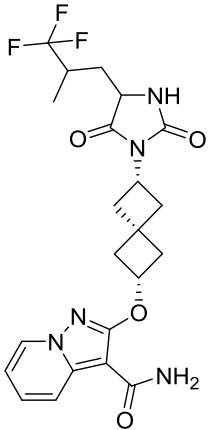
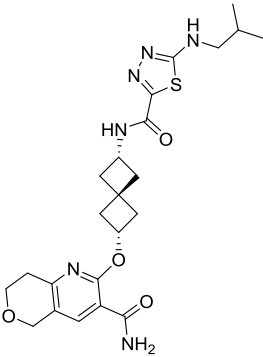
130		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-{[3-carbamoil-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]oxi}espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	637,4	A: 1,97 B: 1,97	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,65 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 - 8,12 (m, 2H), 8,11 - 8,01 (m, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,39 - 3,23 (m, 2H), 2,74 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 6H), 1,25 (s, 6H)
131		2-{[(4s)-6-[6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	579,3	A: 1,78 B: 1,74	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 2H), 6,72 (br s, 1H), 6,60 - 6,19 (m, 1H), 5,15 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 3H), 2,72 (dt, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,48 - 2,25 (m, 4H), 2,23 - 2,07 (m, 2H)

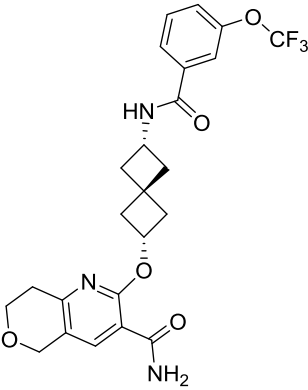
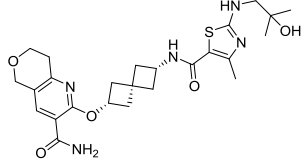
132		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	583,4	A:1,84 B:1,74	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,29 - 7,95 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,81 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,07 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,20 (m, 9H), 1,23 (s, 6H)
133		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	583,4	A: 1,91 B: 1,92	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,63 (br s, 1H), 5,15 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 2,74 (dt, J = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 5H), 1,24 (s, 6H)

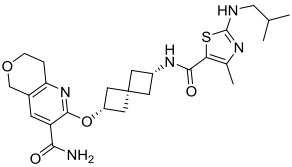
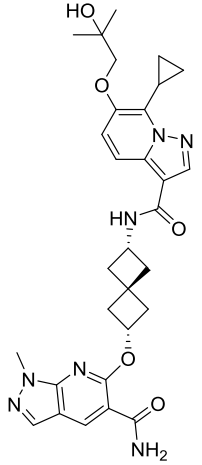
134		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-7-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	645,4	A: 2,11 B: 2,14	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,94 (br d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 6,63 (br s, 1H), 4,96 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,41 - 2,19 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
135		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-{[3-carbamoil-6-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi}espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	664,4	A: 1,83 B: 1,88	RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 2H), 8,43 - 8,32 (m, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,17 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,57 (br s, 2H), 2,49 - 2,25 (m, 6H), 1,26 (s, 6H)

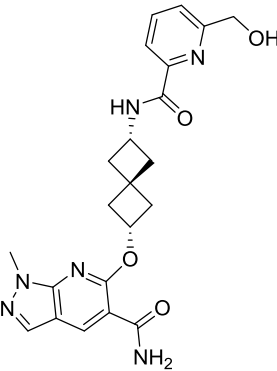
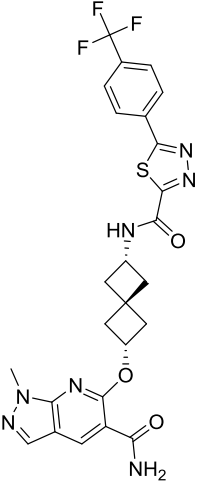
136		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-{[3-carbamoil-5-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]oxi}espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	664,1	A: 1,77 B: 1,73	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 7,17 (br s, 1H), 7,08 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,48 - 2,18 (m, 6H), 1,23 (s, 6H)
137		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-5-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	645,1	A: 2,11 B: 2,02	RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 - 7,95 (m, 2H), 7,76 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,69 (br s, 1H), 5,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 5H), 2,72 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,21 (m, 6H), 1,23 (s, 6H)

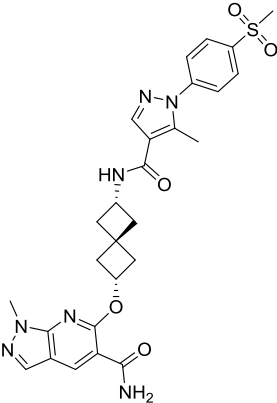
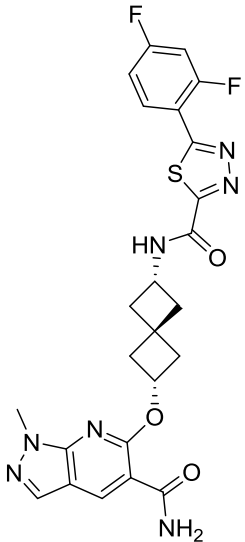
138		1-(difluorometil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({3-carbamoyl-7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	599,4	A: 1,64 B: 1,65	RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,62 (br s, 1H), 6,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,65 - 3,43 (m, 3H), 2,71 (dt, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 2,48 - 2,15 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
140		2-{{[(4s)-6-[2,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)imidazolidin-1-il]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	480,2	C: 2,30	RMN (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,97 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 5H), 1,86 (ddd, J = 8,8, 5,0, 3,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H)

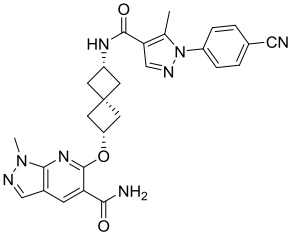
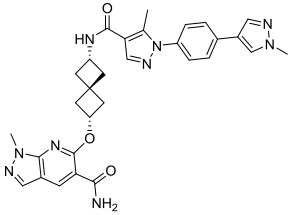
141		2-{[(4s)-6-[2,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)imidazolidin-1-il]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	480,1	C: 230	RMN (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,97 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 5H), 1,86 (ddd, J = 8,8, 5,0, 3,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H)
142		5-[(2-metilpropil)amino]-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	487,3	A: 1,58 B: 1,55	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 8,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,56 (s, 1H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,12 (m, 5H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

143		2-[[[(4s)-6-[3-(trifluorometoxi)benzamido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi]-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxamida	492,2	A: 1,85 B: 1,83	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 5,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 4H), 2,07 (s, 1H)
144		2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-4-metil-N-[(4s)-6-({3-carbamoil-5H,7H,8H-pirano[4,3-b]piridin-2-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	516,2	A: 1,07 B: 1,24	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 7,91 (s, 1H), 7,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 2H), 7,54 (br. s., 1H), 5,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 3H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,18 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 4H), 2,28 - 2,02 (m, 6H), 1,19 - 1,05 (m, 6H).

145		4-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-N-[(4s)-6-(3-carbamoyl-5,7,8H-pirano[4,3-b]piridin-2-il)oksi]espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	500,2	A: 1,59 B: 1,29	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 8,41 (br. s., 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,54 (br. s., 1H), 5,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,06 (m, 6H), 1,87 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
147		7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-(5-carbamoyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oksi]espiro[3,3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	574,3	A: 1,53 B: 1,54	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 2

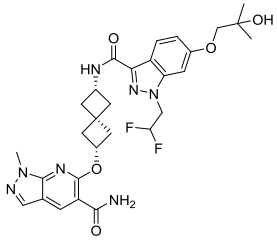
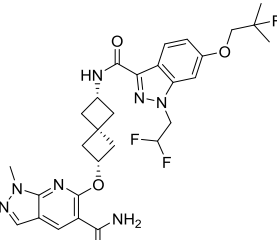
148		6-(hidroximetil)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida	437,2	A: 1,15 A: 1,15	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 5,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,82 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 5H)
149		N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	558,1	A: 1,99 B: 1,99	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 9,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 - 8,21 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,03 - 7,88 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 2H), 5,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 7H)

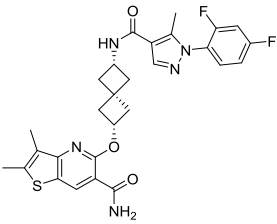
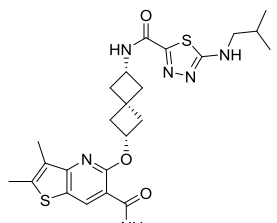
150		1-(4-metanesulfonylphenyl)-5-metil-N-[(4s)-6-({5-carbamoyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	564,3	A: 1,31 B: 1,32	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 - 8,00 (m, 3H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 1H), 5,30 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,32 (br. s., 3H), 2,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,19 (d, J = 10,5 Hz, 1H)
151		5-(2,4-difluorofenil)-N-[(4s)-6-({5-carbamoyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	526,2	A: 1,81 B: 1,79	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 9,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (br. s., 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 5,29 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 6H), 1,25 (s, 1H)

152		1-(4-cianofenil)-5-metil-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	511,3	A: 1,45 B: 1,47	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,39 - 2,24 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)
153		5-metil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	566,3	A: 1,42 B: 1,43	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 2,79 (dd, J = 12,2, 5,9 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,24 (s, 1H)

154		1-(difluorometil)-5-(4-metanesulfonylphenil)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	600,2	A: 1,48 B: 1,49	RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 8,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,29 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (br. s., 1H), 2,38 - 2,20 (m, 5H).
155		5-(4-cianofenil)-1-(difluorometil)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	547,3	A: 1,65 B: 1,66	RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 5H).
156		5-(3-metanesulfonylphenil)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	568,2	A: 1,44 B: 1,46	RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 9,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 5H)

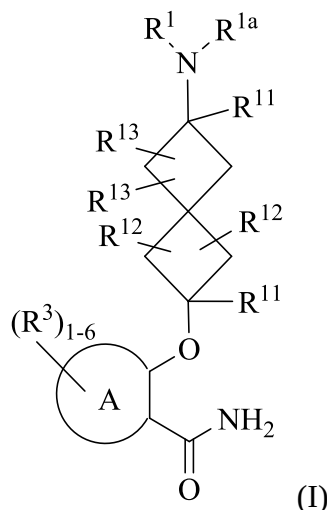
157		1-metil-6-[[[(4s)-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amido]espiro[3,3]heptan-2-il]oxi}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida	511,2	A: 1,34 B: 1,35	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 - 8,80 (m, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 - 8,59 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,57 - 6,43 (m, 1H), 5,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (td, J = 15,2, 3,7 Hz, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 2,43 - 2,19 (m, 5H)
158		1-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metil-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	616,6	A: 1,55 B: 1,54	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,41 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (td, J = 15,2, 3,7 Hz, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 2H)

159		1-(2,2-difluoroetil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	598,2	A: 1,51 B: 1,50	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,51 - 8,36 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,29 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,87 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,80 (dt, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (br. s., 1H), 2,39 - 2,19 (m, 5H), 1,34 - 1,21 (m, 6H)
160		1-(2,2-difluoroetil)-6-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-N-[(4s)-6-({5-carbamoil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	600,3	A: 1,80 B: 1,82	RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (td, J = 14,9, 3,9 Hz, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,11 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 5H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H)

161		1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-N-[(4s)-6-({6-carbamoil-2,3-dimetiltieno[3,2-b]piridin-5-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	552,2	A: 2,05 B: 2,06	RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 8,76 - 8,65 (m, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 4H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 5,29 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 3H), 2,41 - 2,14 (m, 11H).
162		5-[(2-metilpropil)amino]-N-[(4s)-6-({6-carbamoil-2,3-dimetiltieno[3,2-b]piridin-5-il}oxi)espiro[3,3]heptan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	515,2	A: 2,05 B: 2,03	RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 8,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 5,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 4H), 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 8H), 1,89 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

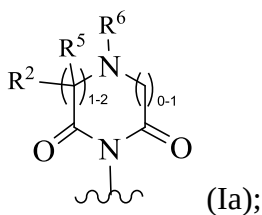


o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o sus sales
5 farmacéuticamente aceptables, en donde:

el anillo A se selecciona de un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y un heterociclo bicíclico;

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

10 R^{1a} es $C(O)R^4$; o R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de la fórmula (Ia);



R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , $-(CR^{10}R^{10})_nC_3$ -
10 carbociclo y $-(CR^{10}R^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de
15 carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $S(O)_p$, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , 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, $-CO_2H$,
20 $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$ (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 dicho alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁴ se selecciona de -(CR¹⁰R¹⁰)_nC₃₋₁₀ carbociclo y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p; en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

R⁵ es H; o R² y R⁵ se toman juntos para formar =O; o R² y R⁵ se toman junto con el átomo de carbono, al que se unen ambos, para formar un carbociclo o heterociclo en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

R⁶ se selecciona de H, AlquiloC₁₋₄, -(CR¹⁰R¹⁰)_nC₃₋₁₀ carbociclo y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷; siempre que R², R⁵ y R⁶ no sean todos H;

R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)_p(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -(CH₂)_n-C(O) alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O) alquiloC₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)O alquiloC₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquiloC₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

de modo alternativo, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄),
5 4), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a (CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_p alquiloC₁₋₄, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC₁₋₄;
10 4;

R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, OH, CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;

R¹² y R¹³ se seleccionan, de modo independiente, de H, OH, -OalquiloC₁₋₃ sustituido con 0-4 R^d, AlquiloC₁₋₃ sustituido con 0-4 R^d;
15

R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH- alquilenC₁₋₄ -CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄ -CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; de modo alternativo, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para
20 formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O) alquiloC₁₋₄, NH₂, NO₂, N(alquiloC₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -
25 CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH- alquilenC₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH- alquilenC₁₋₄ -NH(alquiloC₁₋₄), -CONH- alquilenC₁₋₄ -N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilenC₁₋₄ -O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con 0-2 R^d;

R^c, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de -(CH₂)_n-CicloalquiloC₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros 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 resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;
30

R^d, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo

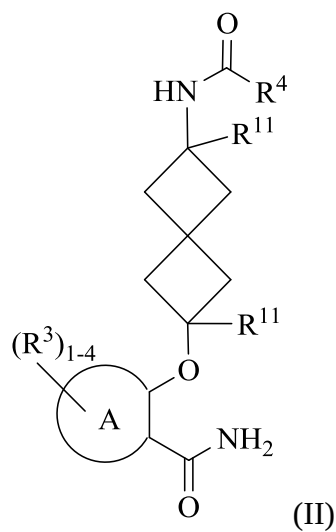
C₁₋₄);

n, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1, 2, 3 y 4; y
p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

5

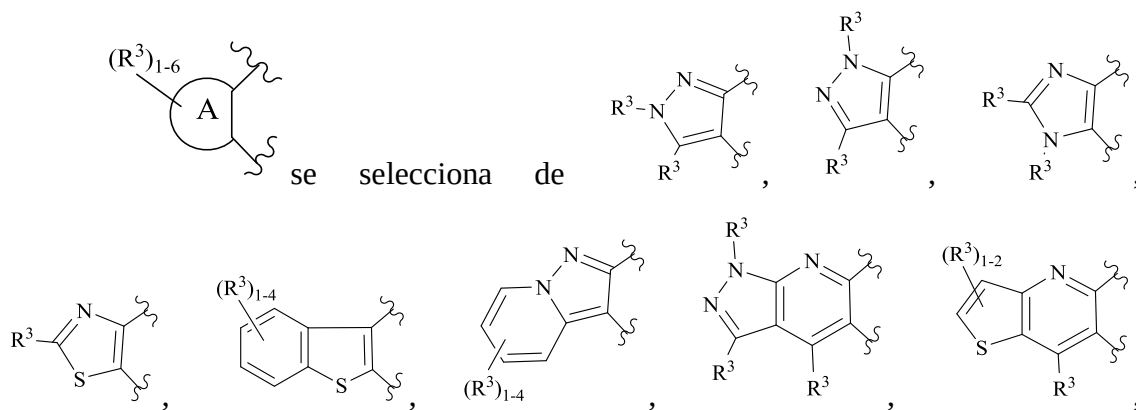
10

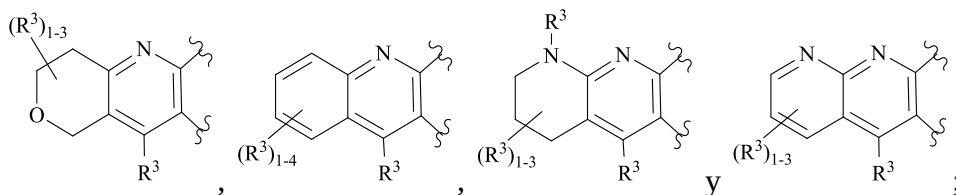
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o sus sales
farmacéuticamente aceptables, en donde

15





R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^4 se selecciona de C_{3-10} carbociclo y heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $S(O)_p$; en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^7 ;

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

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-(CH_2)_n-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)\text{carbociclo}$, $-(CH_2)_n-C(O)\text{heterociclo}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)O\text{-carbociclo}$, $-(CH_2)_n-C(O)O\text{-heterociclo}$, $-(CH_2)_n-SO_2$ alquilo, $-(CH_2)_n-SO_2\text{carbociclo}$, $-(CH_2)_n-SO_2\text{heterociclo}$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(CH_2)_n\text{-heterociclo}$, en donde

dicho alquilo, alqueno, alquino, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

de modo alternativo, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a (CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_palquilo C₁₋₄, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄;

R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, OH y CN;

R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH- alquilenC₁₋₄ -CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; de modo alternativo, 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 miembros, en donde dicho alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O) alquiloC₁₋₄, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -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, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con 0-2 R^d;

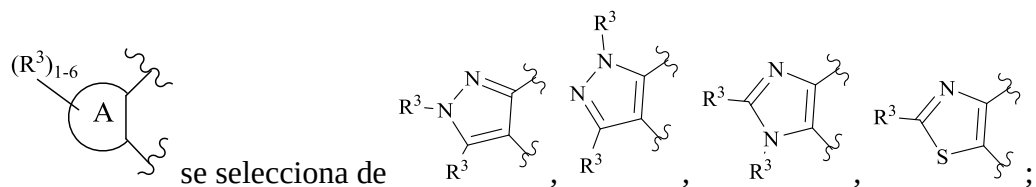
R^c, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de -(CH₂)_n-CicloalquiloC₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄);

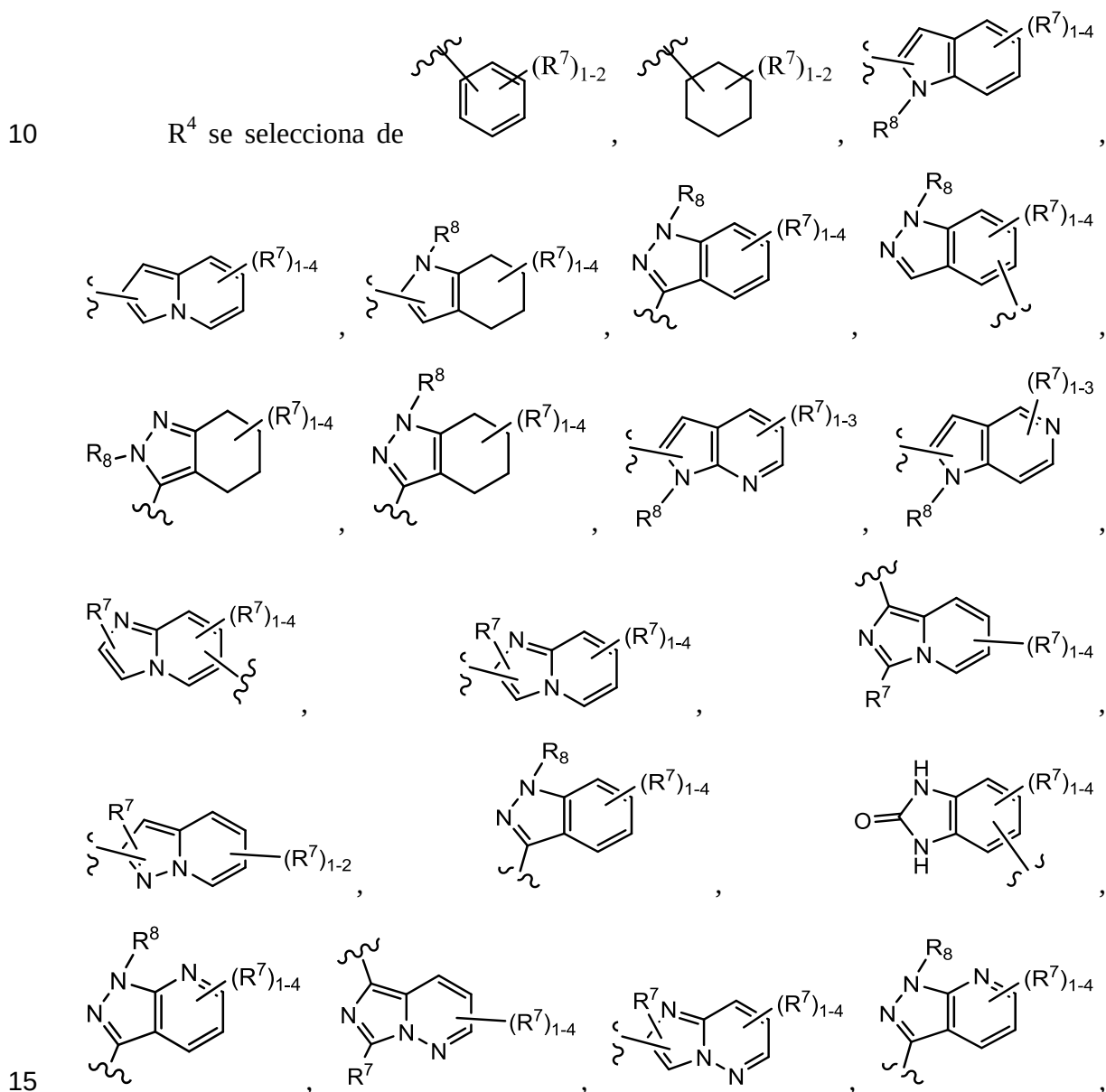
n, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1, 2, 3 y 4; y

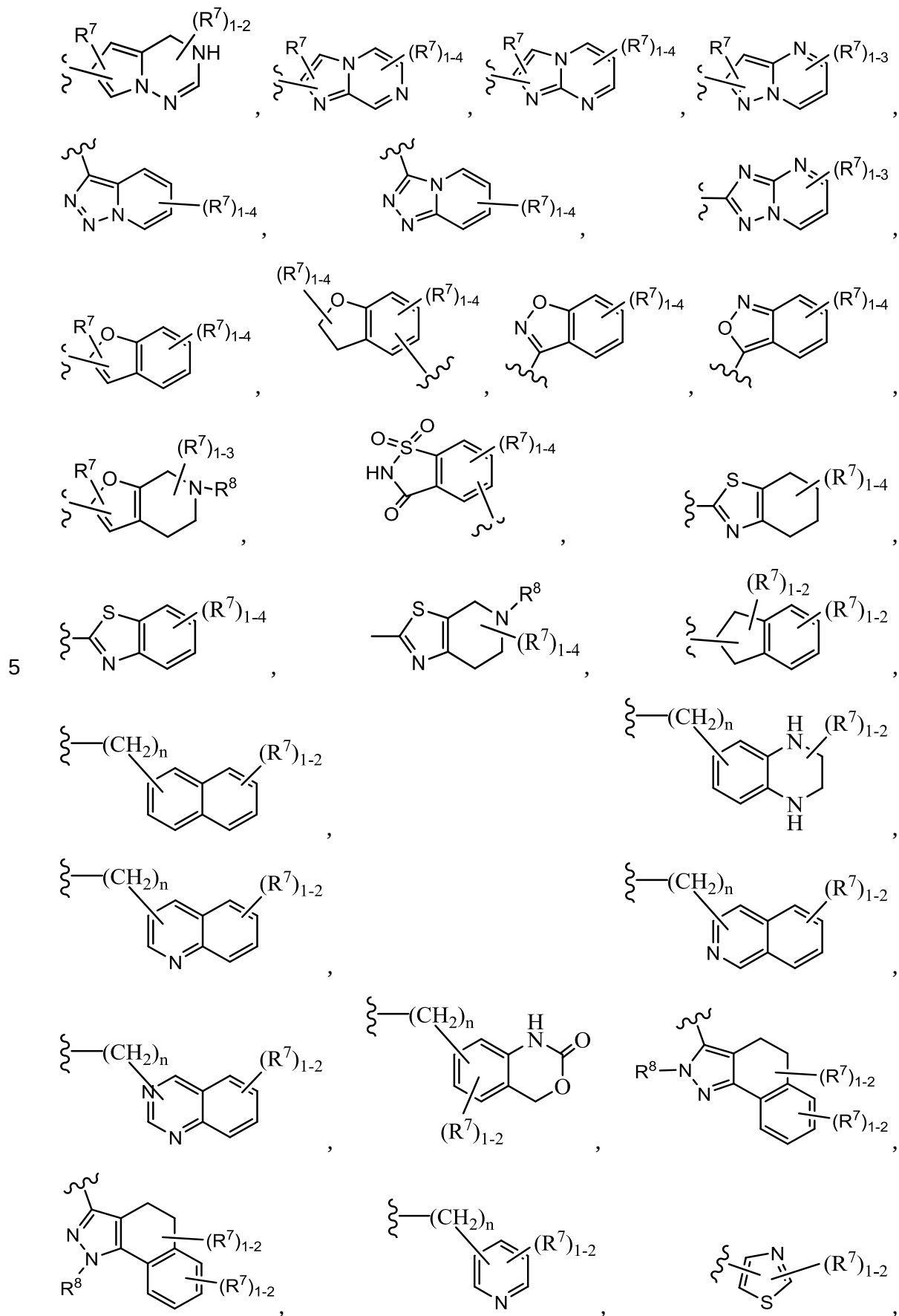
p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

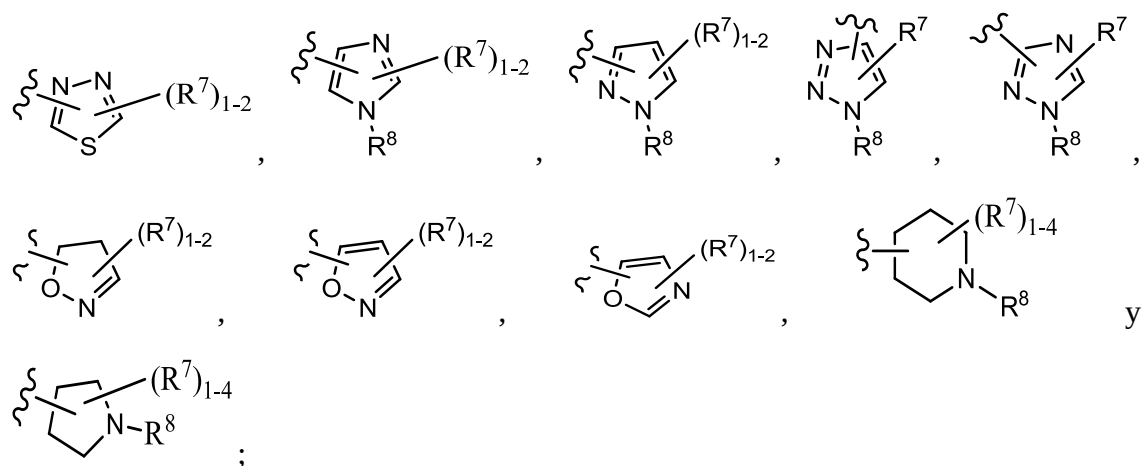
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;







- R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, =O, NO_2 , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $-\text{NHCO-carbociclo}$, $-\text{NHCO-heterociclo}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})_2\text{-carbociclo}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{-heterociclo}$ que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, $(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$ que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

- R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{AlquiloC}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{carbociclo}$, $\text{C}(\text{O})\text{heterociclo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OAlquiloC}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-carbociclo}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{alquilo}$, $\text{SO}_2\text{carbociclo}$, $\text{SO}_2\text{heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

de modo alternativo, 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 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;

- R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}(\text{AlquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{heterociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}^a\text{R}^a$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$ de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están

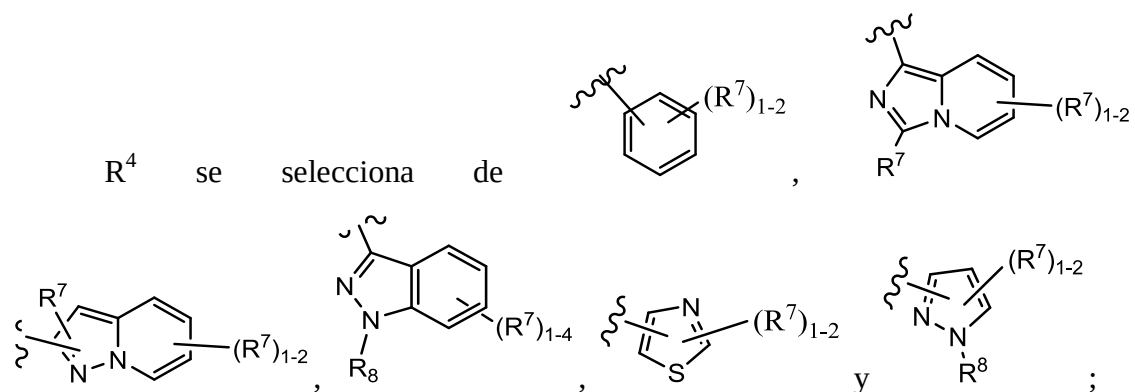
sustituidos con 0-4 R^b;

R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄; de modo alternativo, 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 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b; y

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH- alquilenC₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH- alquilenC₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

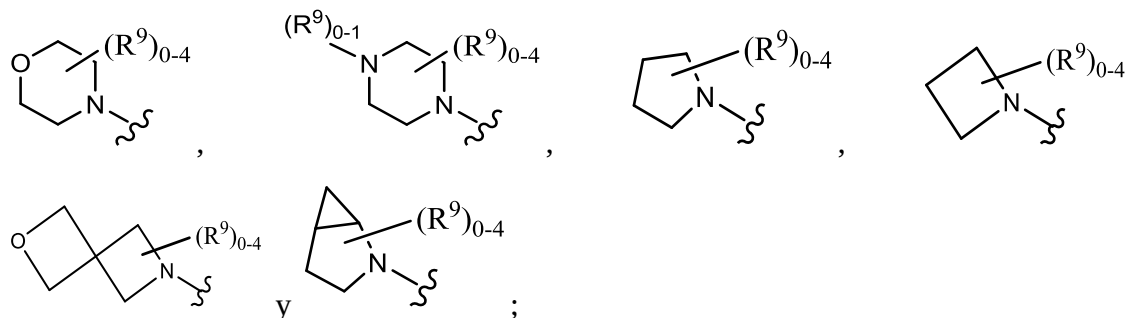


R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, -NR⁸R⁸, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

de modo alternativo, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que


 $(R^9)_{0-4}$



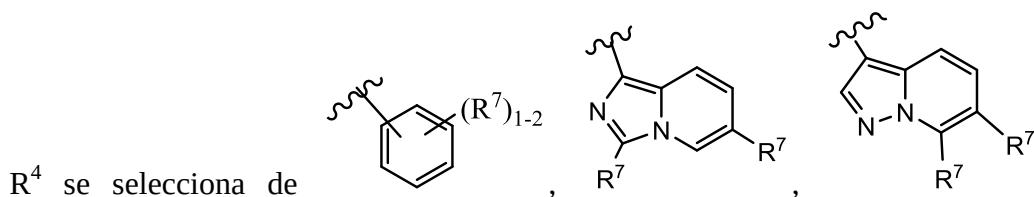
R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

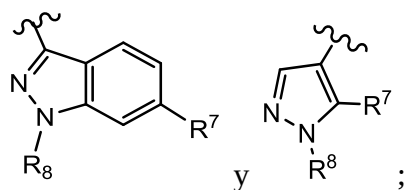
R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -
(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH- alquilenC₁₋₄
10 -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilen C₁₋₄ -CO₂(alquilo C₁₋₄); y

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilenC₁₋₄ -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

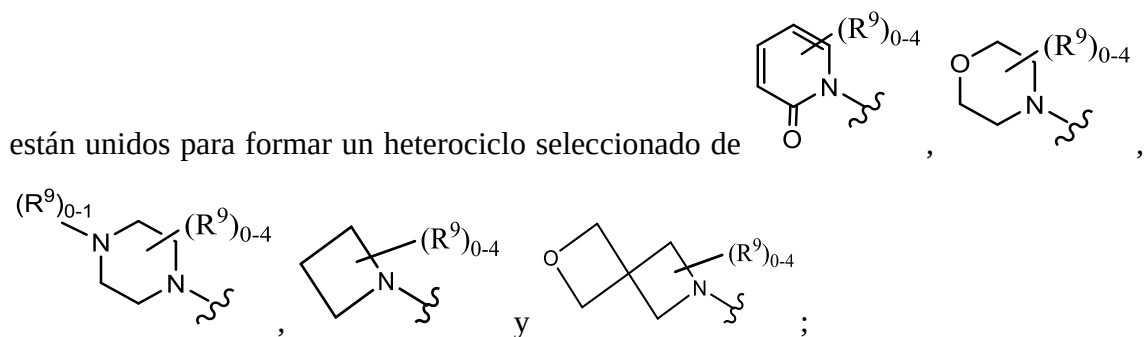




R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $-NR^8R^8$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $S(O)_p$,
 5 en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

10 de modo alternativo, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que



R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, cicloalquilo C_{3-6} y un
 15 heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

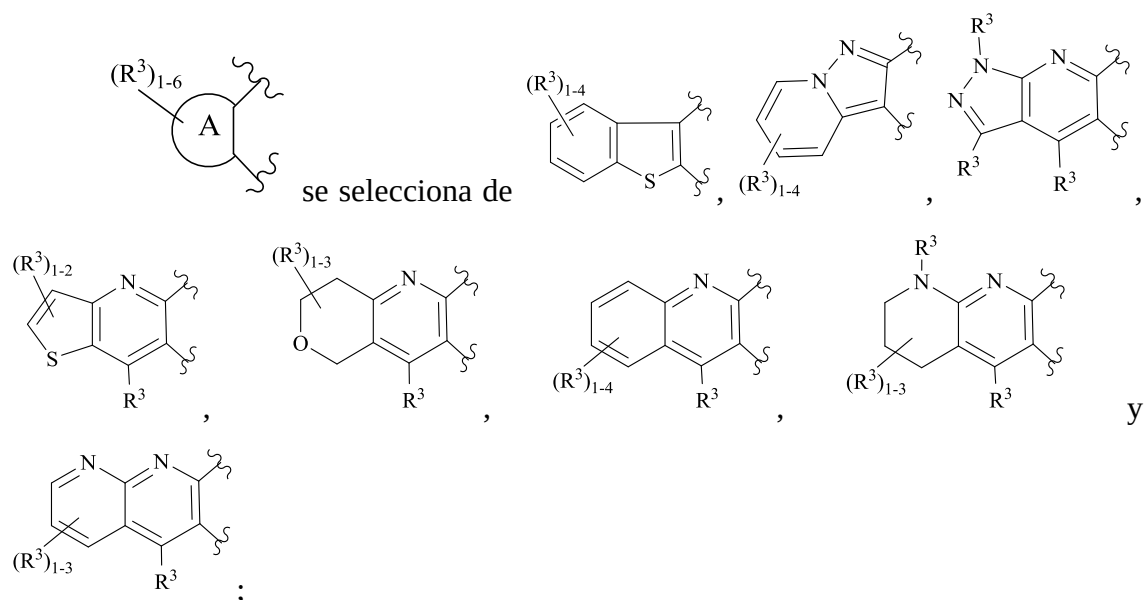
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_nOH$, CO (alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH-$ alquilen C_{1-4} $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}) y alquilen C_{1-4} $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}); y

20 R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, 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}) $_2$ y $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}).

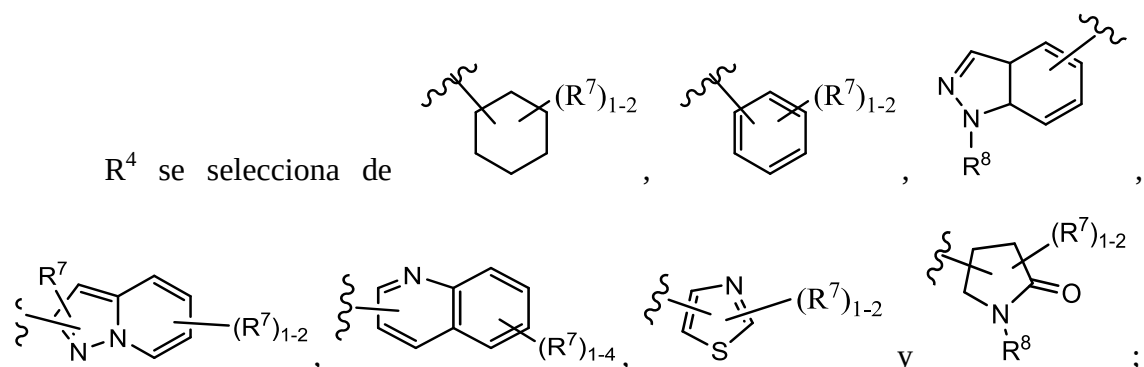
25

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde:



- 5 R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y AlquiloC1-4;



- 10 R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, CN, 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 dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

- 15 R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

- 20 R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, cicloalquilo C_{3-6} y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

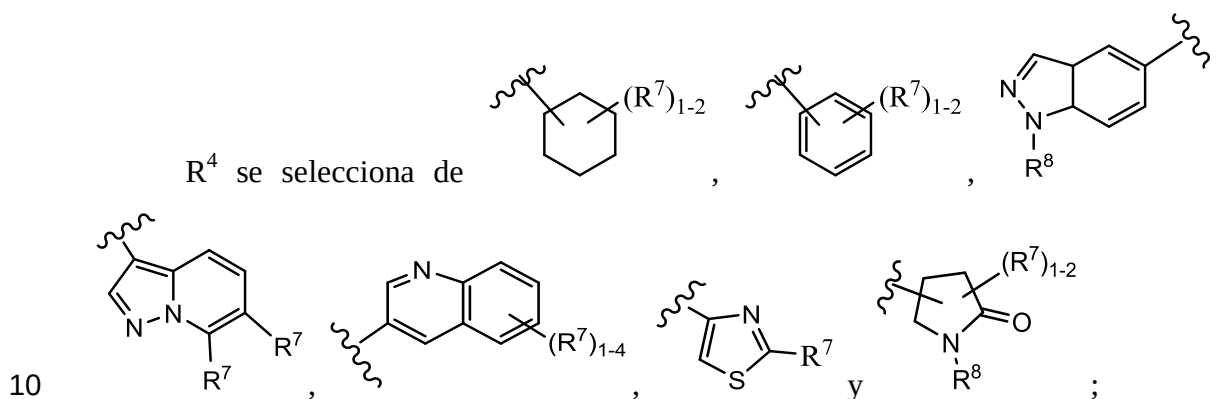
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} , -

(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH- alquilenC₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilenC₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄); y

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

5

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR⁸R⁸, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

15

R⁸, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de F, Cl, OH, =O, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

20

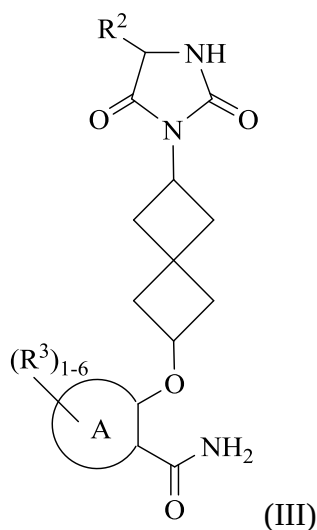
R^a, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH- alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄); y

25

R^b, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo

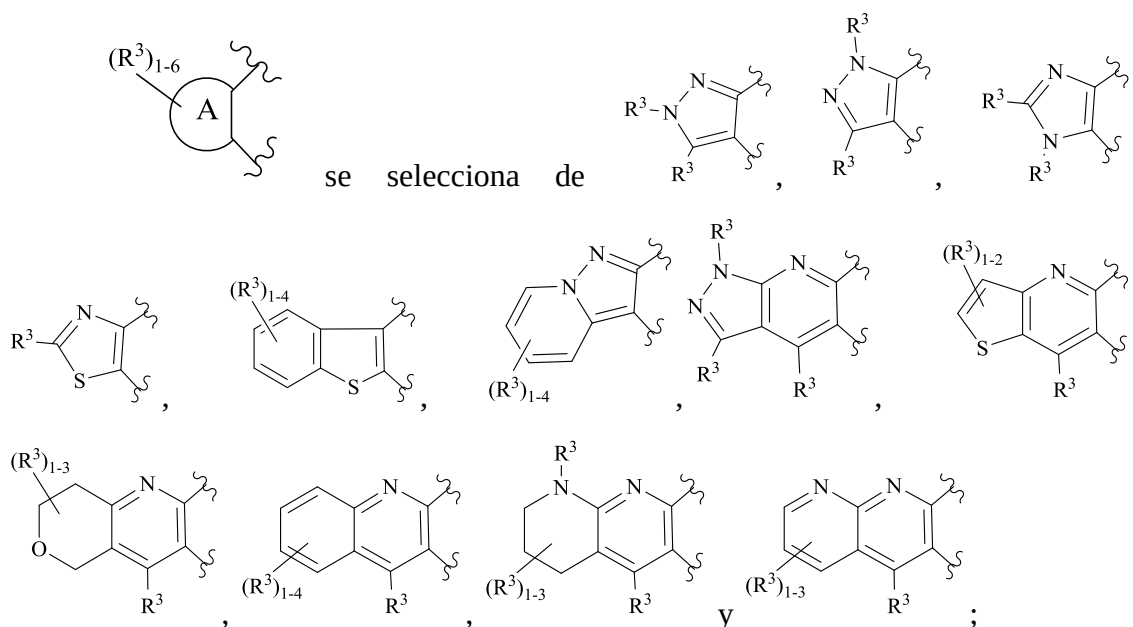
C₁₋₄)₂, -CONH- alquilenC₁₋₄ -O(alquilo C₁₋₄), -CONH- alquilenC₁₋₄ -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



5

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



10

R² se selecciona de alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-fenilo y -(CH₂) heteroarilo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos con 1-4 R⁷;

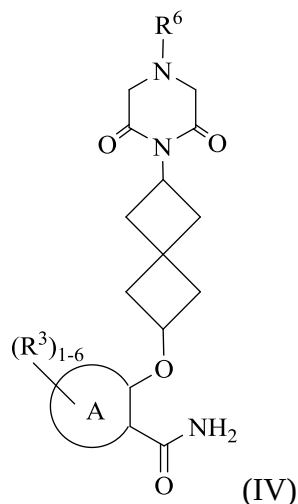
R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo; y

15

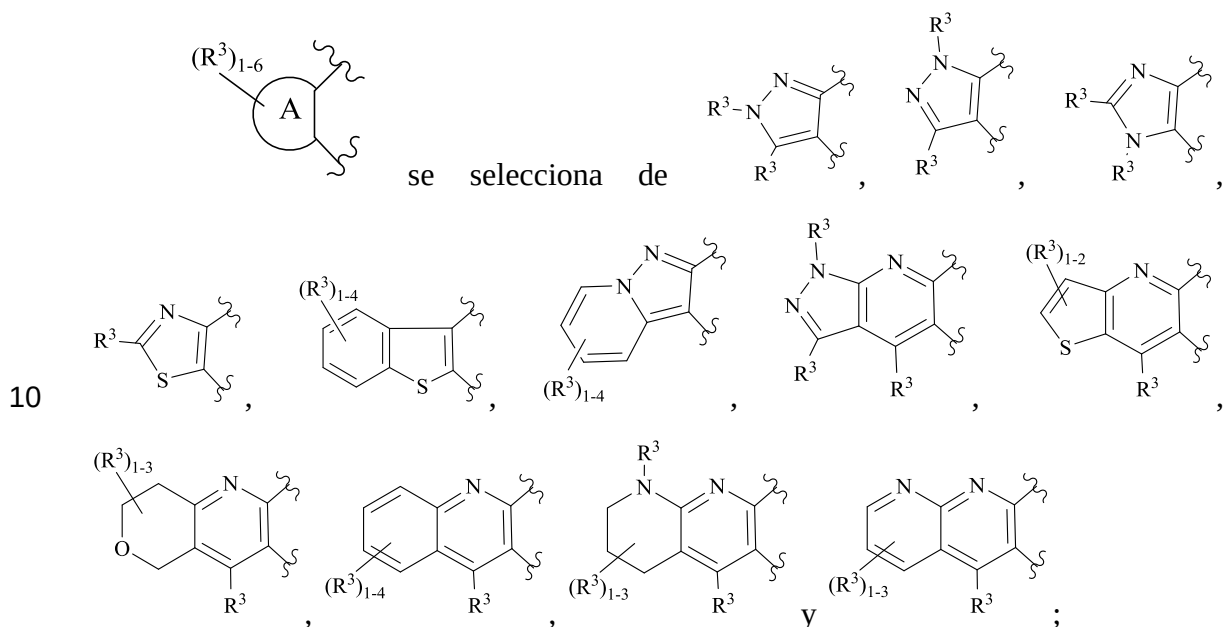
R⁷, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CHF₂ y CF₃.

5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IV):



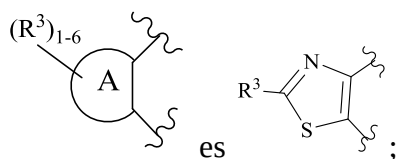
o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



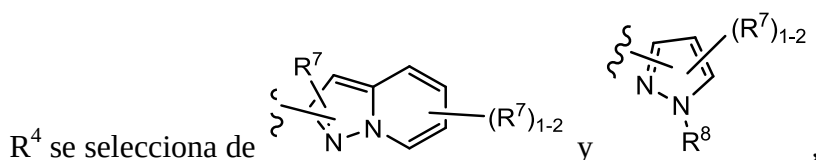
R³, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo; y

15 R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-fenilo y -(CH₂) heteroarilo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



5 R^3 es alcoxi C_{1-4} ;

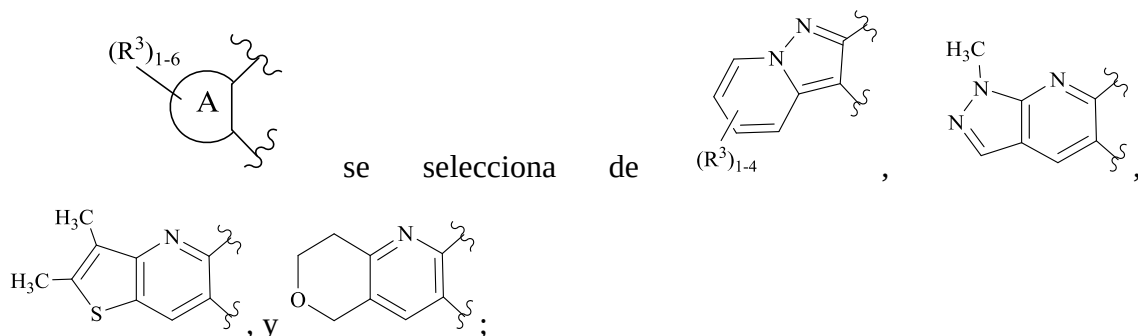


R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN y OH, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con 0-4 R^9 ;

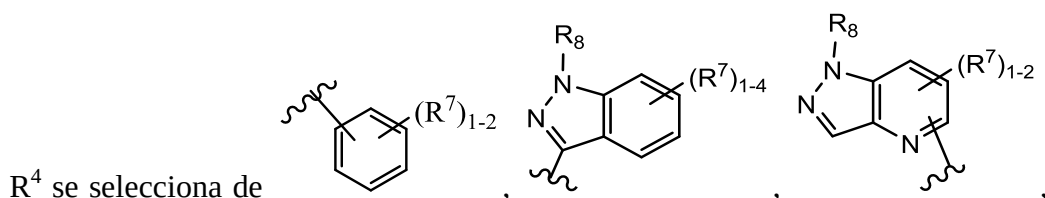
10 R^8 se selecciona de 6 miembros arilo y 6 miembros heterociclo, en donde dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

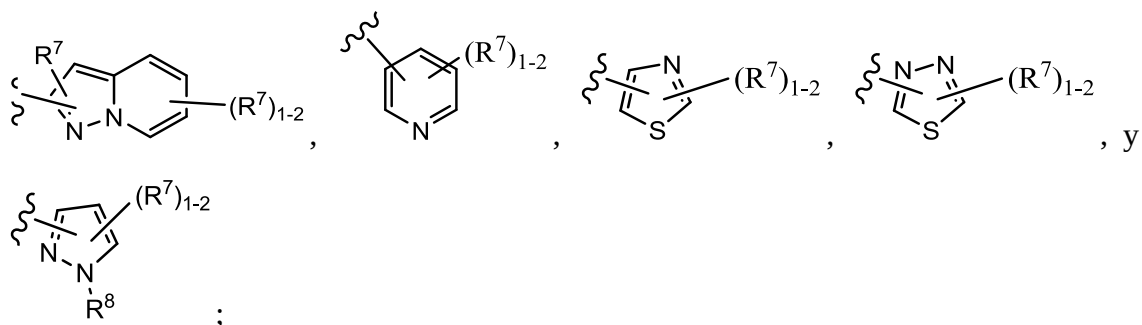
R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, CN, CHF_2 y CF_3 .

15 11. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



20 R^3 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;





R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , NHR^8 y un carbociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi y carbociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} , un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno, OH, CN, alquilo C_{1-4} , $S(O)_p$ alquilo C_{1-4} , -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

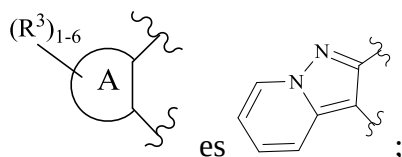
R^a , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R^b ;

R^b , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de halógeno y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^d ;

R^d es halógeno; y

p, en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o un estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^7 ;

R^7 , en cada aparición, se selecciona, de modo independiente, de H, OH, CHF_2 y CF_3 .

13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un
5 estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un
estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo para la prevención y/o el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de Rho quinasa anormal.

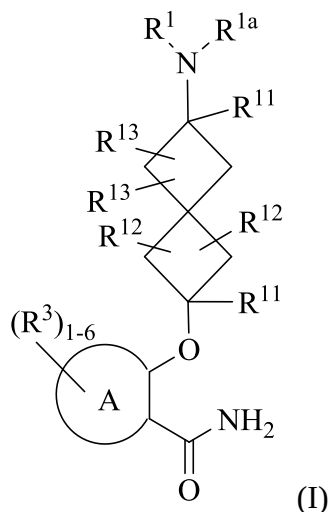
16. El compuesto, estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal
farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde
15 dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmune.

17. El compuesto, estereoisómero, enantiómero, diastereoisómero, tautómero o sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ACV, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, infarto del miocardio, enfermedad vascular periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.

25

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



o sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas
5 las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores
selectivos de ROCK. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas
que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento de trastornos
cardiovasculares, de la musculatura lisa, oncológicos, neuropatológicos, autoinmunes,
fibróticos y/o inflamatorios que los usan.

10