

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 415**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 403/08	(2006.01)	
C07D 237/32	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
C07D 519/00	(2006.01)	
A61K 31/502	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2015 PCT/US2015/040254**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16010950**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2015 E 15742478 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3169682**

54 Título: **Espirocicloheptanos como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

15.07.2014 US 201462024555 P
13.07.2015 US 201514797414

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

LADZIATA, VLADIMIR;
GLUNZ, PETER W.;
HU, ZILUN y
WANG, YUFENG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 716 415 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Espirocicloheptanos como inhibidores de ROCK

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a nuevos espirocicloheptanos y a los análogos de los mismos, que son inhibidores selectivos de Rho cinasas, a composiciones que los contienen y a usos de los mismos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad aberrante de Rho cinasa.

10 Antecedentes de la invención

La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de serina-treonina proteína cinasas. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una proteína pequeña de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a lo largo de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en un número de funciones celulares, tales como la organización de ACTIN®, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, ocasionando hipertensión.

Hay evidencias considerables en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega 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)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martinez, M.C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y 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 bibliografía, algunos usando 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)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas con hipertensión espontánea, sugiriendo una conexión con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK, Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, anteriormente citado) ha demostrado reducir significativamente la presión sanguínea en tres modelos de rata de hipertensión, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata con hipertensión renal y modelos de rata con hipertensión por sal de acetato de desoxicortisona, mientras que tiene un efecto tan solo menor en la presión sanguínea en ratas de control. Esto refuerza la conexión entre ROCK y la hipertensión.

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

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

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

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

múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R.A. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunitarias tras la ruta de señalización de RhoA/ROCK se podría anticipar que la inhibición de Rho cinasa debería proporcionar también beneficio para las enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespismo coronario, vasoespismo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiper-reactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas enfermedades distintas, incluyendo inflamación e hiperreactividad de las vías aéreas (Henry, P.J. *et al.*, *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al.*, *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al.*, *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus 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)).

Sigue habiendo una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de Heart Disease and Stroke Statistics de la American Heart Association (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), se comunicó que la enfermedad cardiovascular suponía un 32,8 % de todas las muertes en los EE. UU., representando la enfermedad cardíaca ~1 de cada 6 muertes en general en los EE. UU. Abundando en estos números, se observó que ~33,5 % de la población adulta de los EE. UU. padecía hipertensión y se estimó que en 2010 ~6,6 millones de adultos de los EE. UU. podrían haber padecido insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar del número de medicamentos disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes de canales de calcio, la ECV sigue controlándose mal o siendo resistente a la medicación actual para muchos pacientes.

El documento EP2025676A1 divulga derivados de indol que comprenden una estructura de anillo de espiro en una cadena lateral y muestran actividad inhibidora de Rho cinasa. El documento US 2010/056518 se refiere a derivados de isoquinolona sustituidos con cicloalquilamina y su uso como inhibidores de Rho cinasa.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véanse, 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)), el fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. Se aprobó una formulación i.v. en Japón para el tratamiento del vasoespismo cerebral. Sigue habiendo una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

Sumario de la invención

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

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para producir los compuestos de la presente invención.

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada con la actividad aberrante de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada. Los ejemplos de dichas enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, enfermedad arterial periférica, vasoespismo

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho cinasa incluyendo enfermedades fibróticas, oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

En otros aspectos adicionales, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados usados en estos procesos.

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

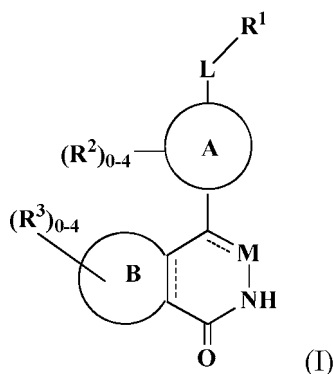
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida a medida que se avanza en la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Los profármacos y solvatos que se mencionan en la descripción no se reivindican.

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



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

El anillo A es un espirocarbociclo bicíclico de 5 a 9 miembros;

El anillo B se selecciona entre un carbociclo C₅₋₆ y un heterociclo de 5 a 6 miembros;

---- es un enlace opcional;

M está ausente o se selecciona entre N y CR¹⁰;

L se selecciona entre -(CR⁴R⁴)₀₋₁-, -(CR⁴R⁴)₀₋₁C(O)-, -OC(O)-, -NR⁶C(O)-, y -NR⁶-;

R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CR⁴R⁴)_ncarbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁴R⁴)_n-heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p; en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -

OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁴, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH₂, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 miembros sustituido con 1-4 R⁷;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), un carbociclo y un heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, R¹ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p y se sustituye con 1-4 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₄, 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, 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)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo, -(CH₂)_n-C(O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(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;

como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -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 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c; como alternativa, 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;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, 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-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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;

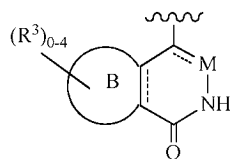
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

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

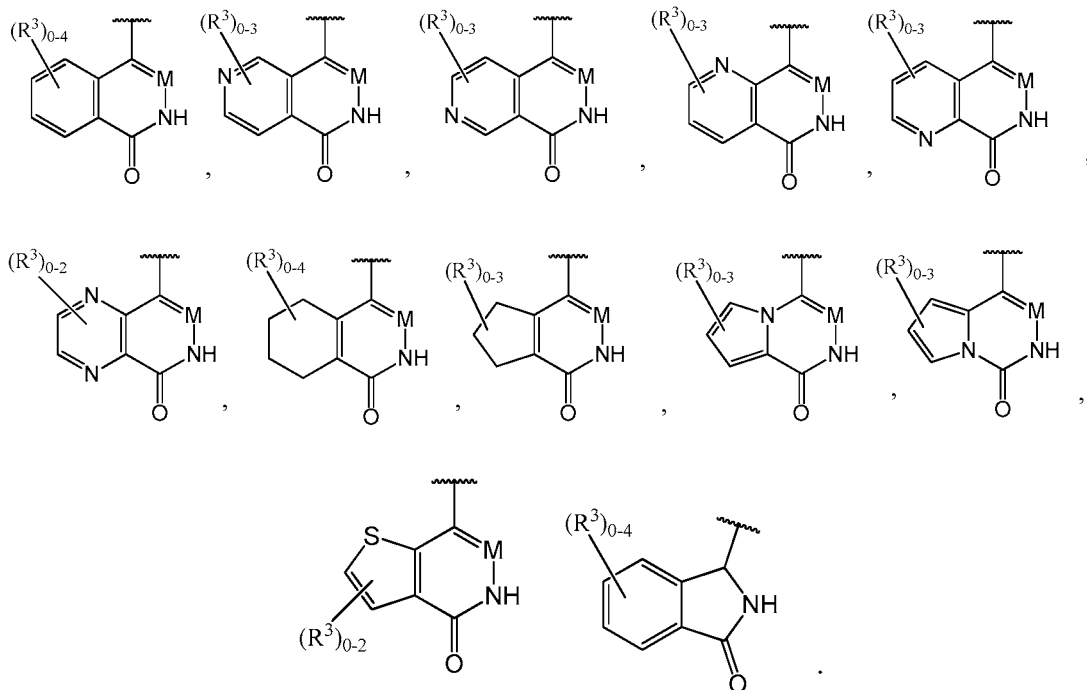
De acuerdo con una realización particular de la presente invención, el anillo A se corresponde a un espirocarbociclo bicíclico de 7 miembros, es decir, un espiro[3.3]heptan-2-ilo.

De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, el anillo B se corresponde a un carbociclo o heterociclo de 6 miembros; opcionalmente carbociclo o heterociclo de 6 miembros sin sustituir. Normalmente, el anillo B se selecciona de tal manera que la siguiente estructura



se selecciona entre:

5



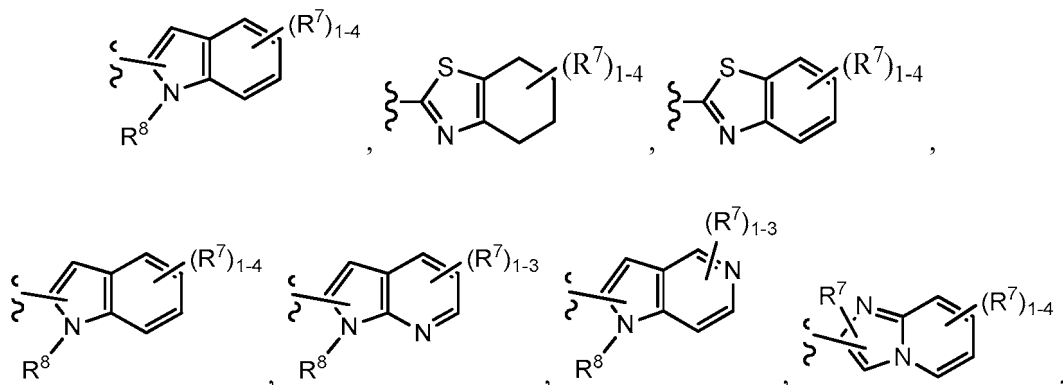
10

y

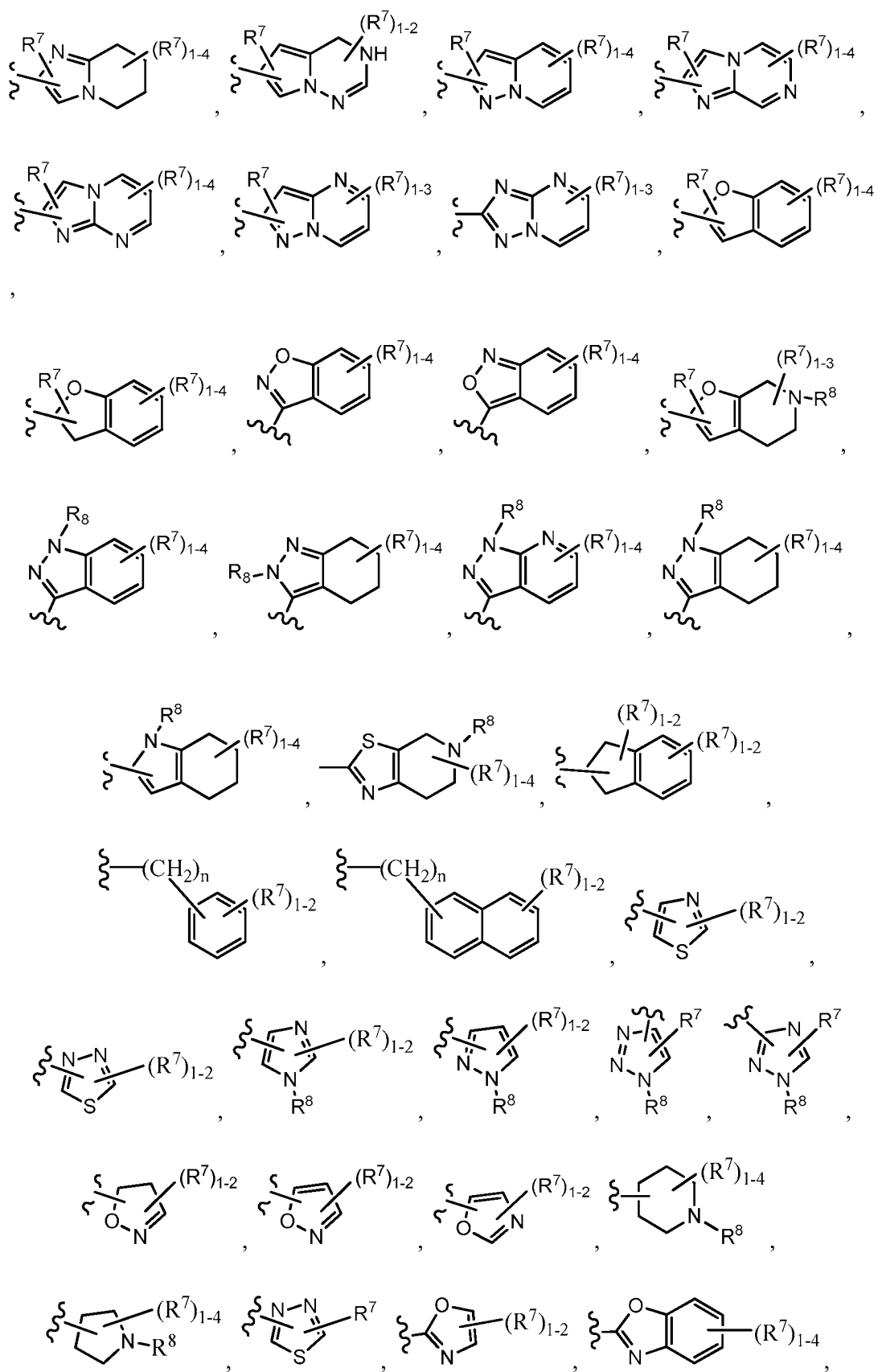
De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, M es un resto de N.

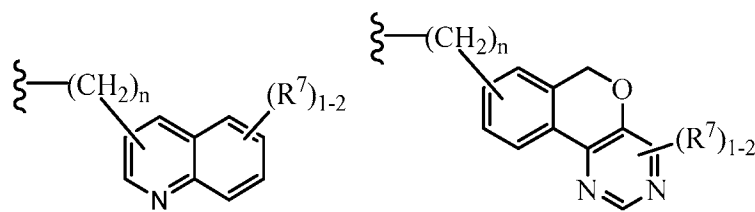
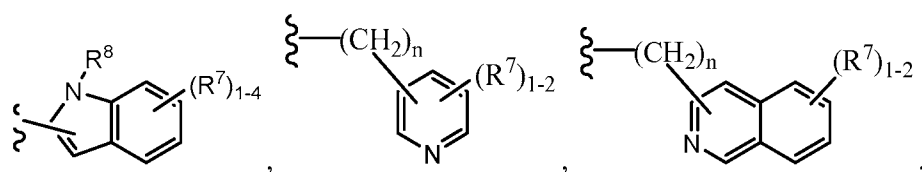
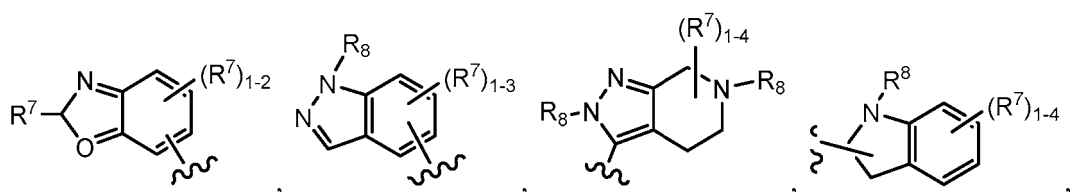
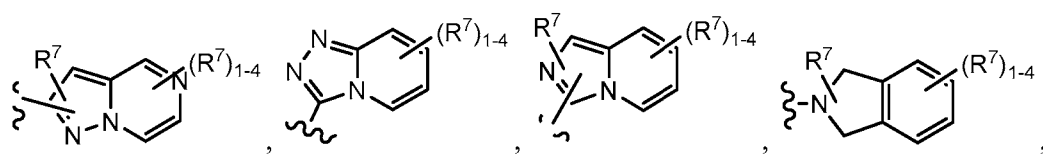
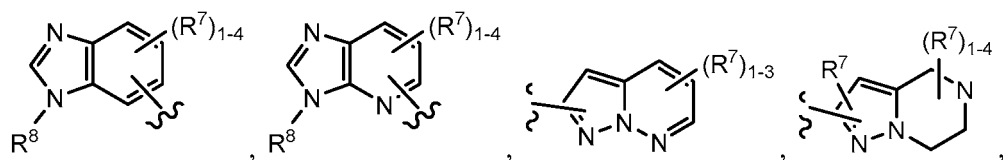
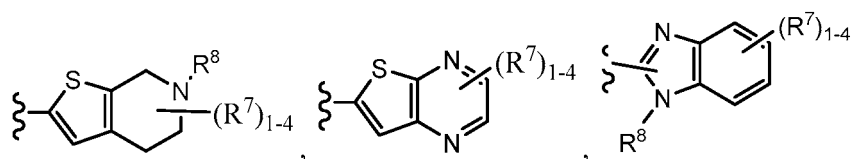
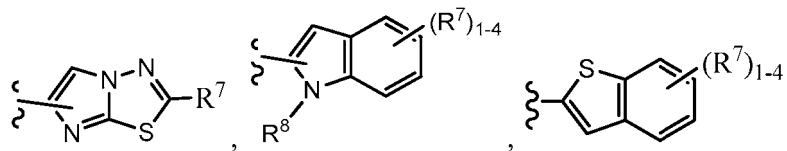
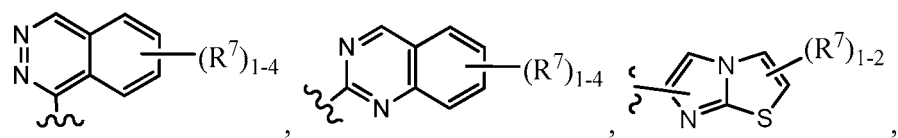
15 De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, L se selecciona entre -OC(O)-, -NR⁶C(O)- y -NR⁶- y normalmente entre -NR⁶C(O)- y -NR⁶-.

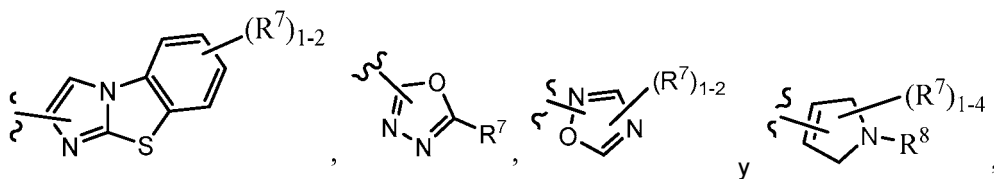
20 De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷. Normalmente, R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵ o heteroarilo sustituido con 1-4 R⁷ particularmente heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷. Por ejemplo, R¹ puede seleccionarse entre



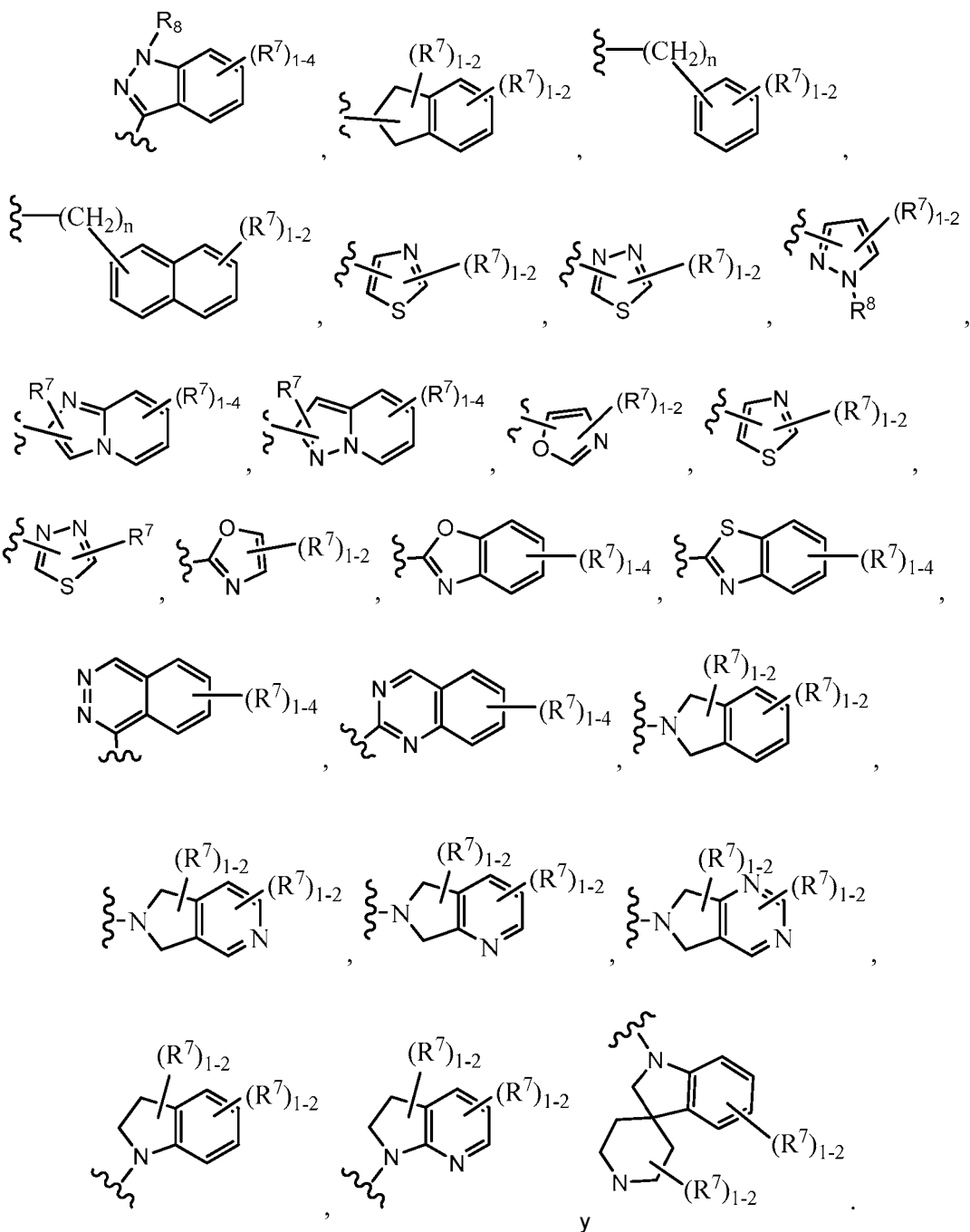
25



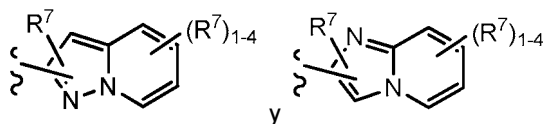




normalmente, entre:

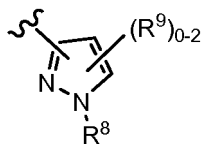


De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, R¹ se selecciona entre



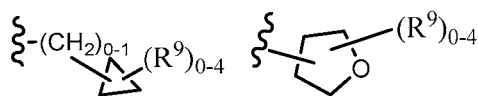
De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^6 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} alquilo y normalmente es H.

- 5 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^7 se selecciona entre H, =O, halógeno, F, Cl, Br, CN; OH, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo o entre



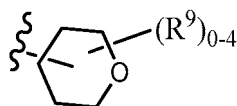
- 10 Normalmente, R^7 se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , y $-NR^8R^8$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^8 se selecciona independientemente entre H, CF_3 , CD_3 , CH_3 , $C(CH_3)_3$,



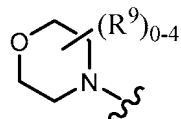
15

y



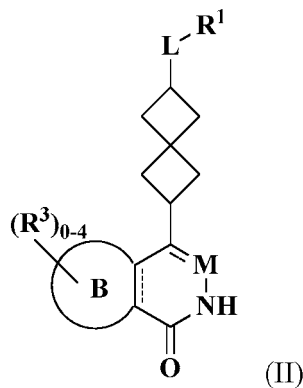
20

o como alternativa R^8 y R^8 se toman juntos para formar



- 25 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^9 se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, NO_2 , CHF_2 , $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3 , CH_3 , Oalquilo C_{1-4} , SO_2NH_2 y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} . Como alternativa, R^9 puede seleccionarse entre CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NH_2$, y un heterociclo de 4 a 10 miembros.

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



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

y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquienilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquienilo C₂₋₄, alquiniilo 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)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(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;

como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -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 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c; como alternativa, 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;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, 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-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c, en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d;

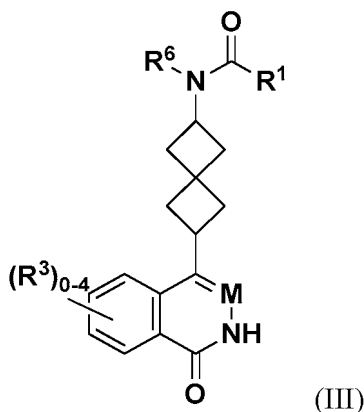
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

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

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



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

M se selecciona entre N y CR¹⁰;

R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋

4, CN, OH, 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, -NHSO₂(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre 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 caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NHC(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, 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, alqueno, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -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 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilo C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c; como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, 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-alquilo C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilo C₁₋₄-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 R^d;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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;

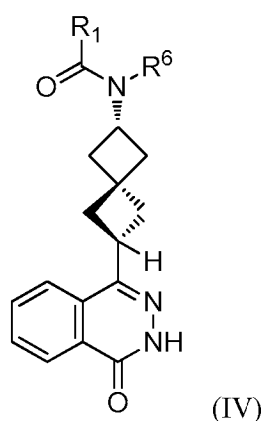
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

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

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

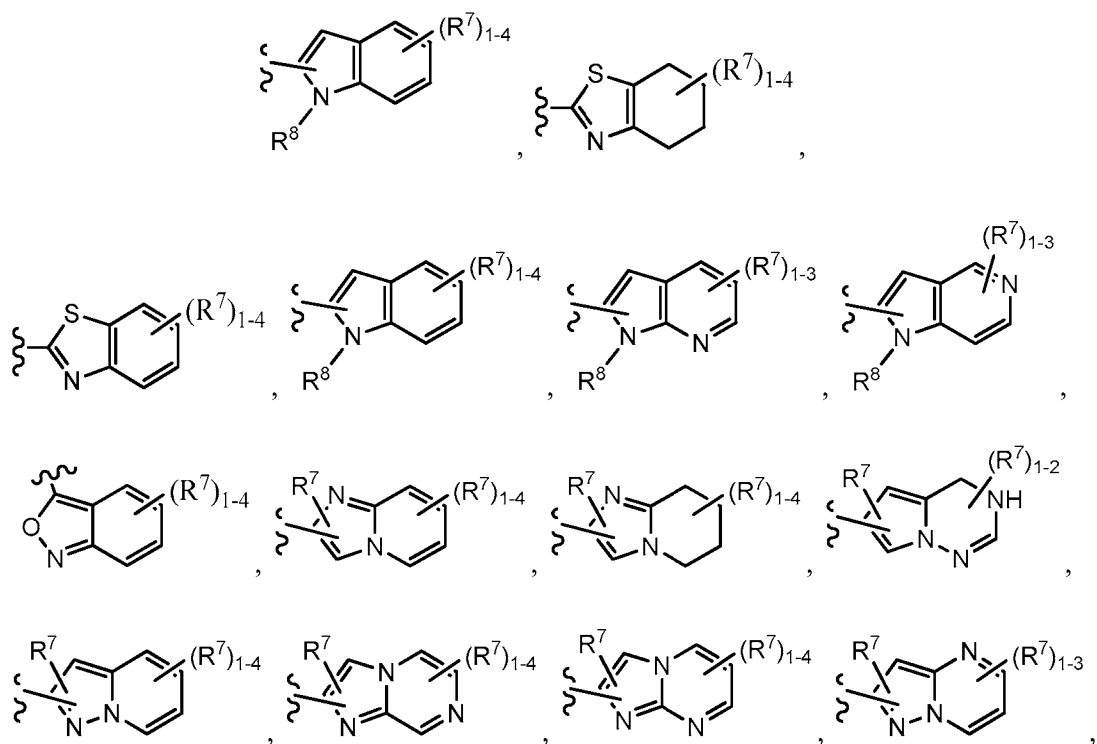
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):



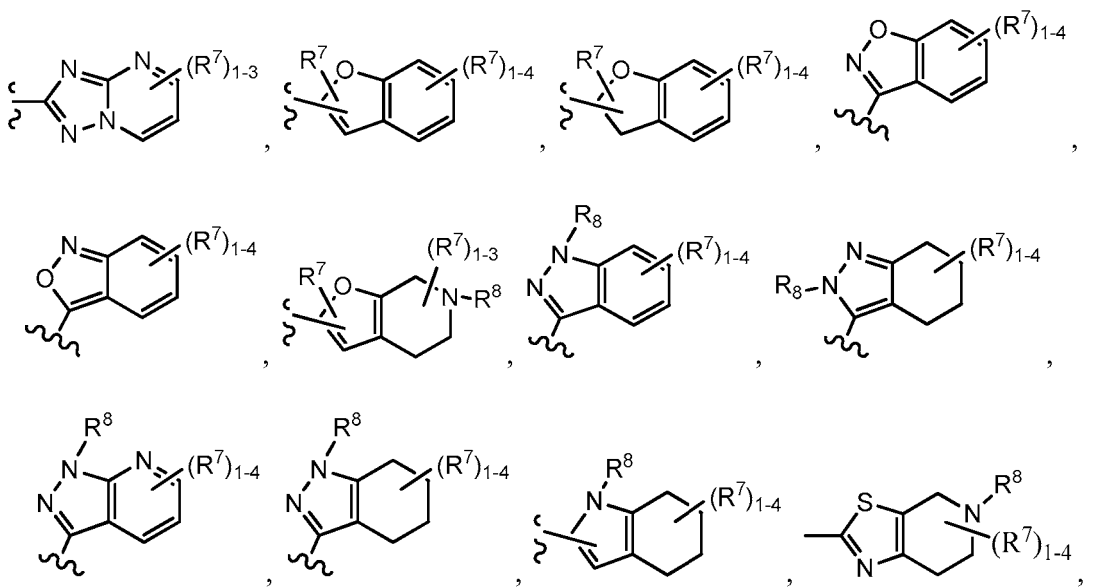
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R¹ se selecciona entre

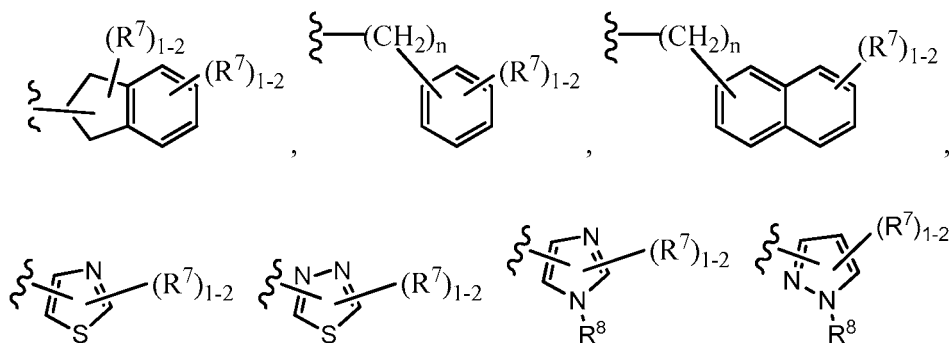
5

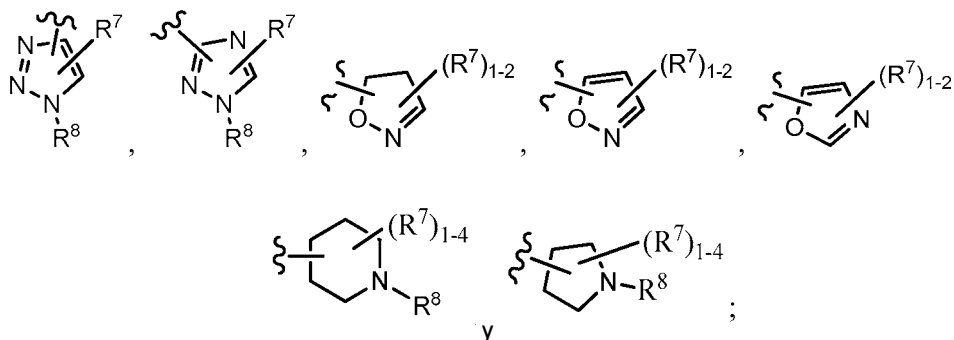


10



15



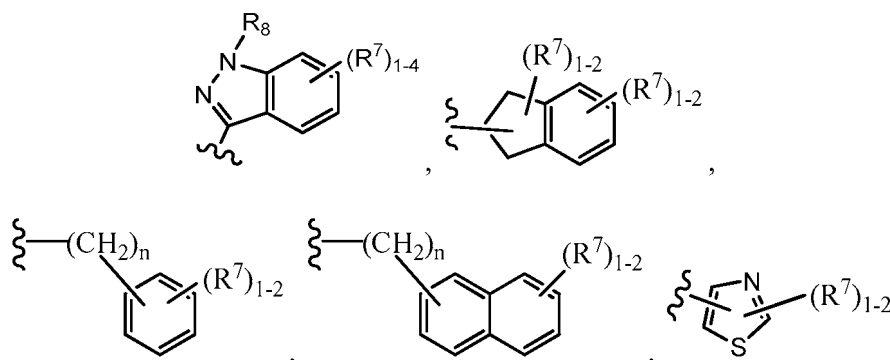


- 5 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2 , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $-\text{NHCO-carbociclo}$, $-\text{NHCO-heterociclo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$ que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ; R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , C(O)alquilo C_{1-4} , C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C(O)Oalquilo C_{1-4} , C(O)O-carbociclo, C(O)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 ; como alternativa, 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 ;
- 10 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, 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 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{heterociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^a\text{R}^a$, y $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{-heterociclo}$ de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
- 15 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; como alternativa, 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 ;
- 20 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , N(alquilo C_{1-4})₂, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH-alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, y $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$; y

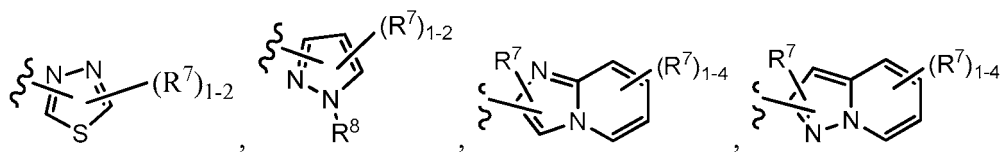
30 otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

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

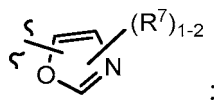
35 R^1 se selecciona entre



40



y



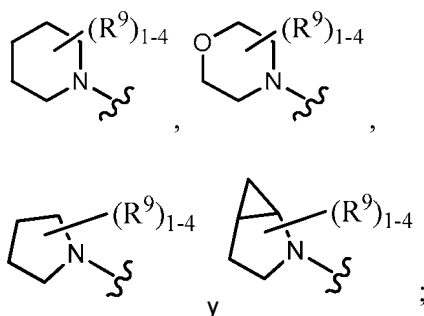
5

R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^8R^8$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre 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 ;

10

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ; como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre

15



20

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

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

25

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , N (alquilo C_{1-4})₂, CO (alquilo C_{1-4}), CO (haloalquilo C_{1-4}), CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquilen C_{1-4}-O-P(O)(OH)_2$, y $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}); y

otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

30

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

R^1 es NR^5R^5 ;

35

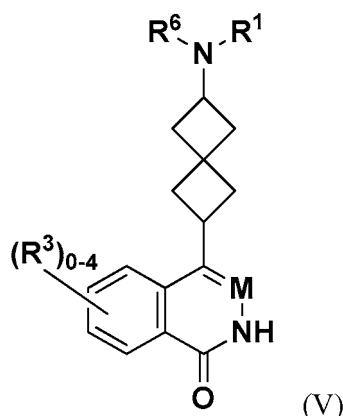
R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R^7 ;

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

40

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; y otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

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



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

M se selecciona entre N y CR¹⁰;

R¹ es heteroarilo sustituido con 1-4 R⁷;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -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, -NHSO₂(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, y -(CR¹⁰)_nheterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilo C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c; como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilo C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilo C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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;

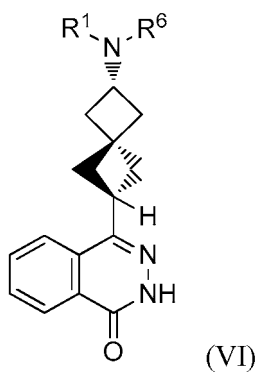
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

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

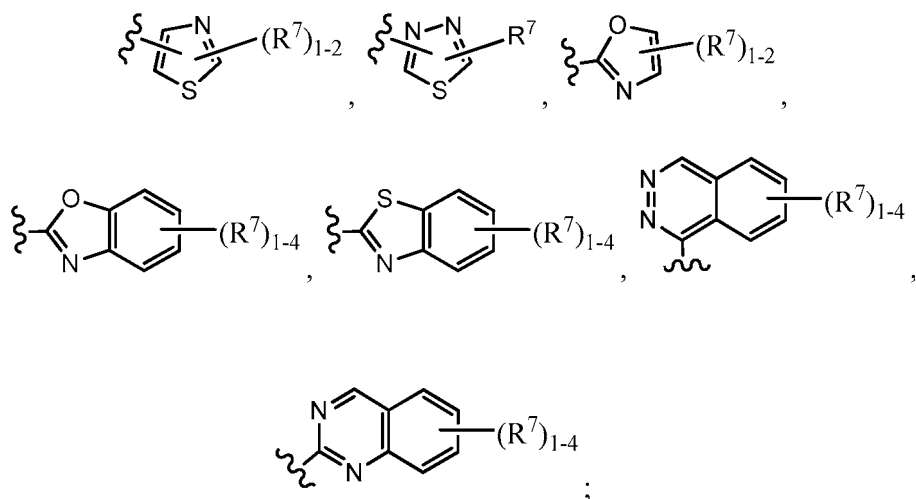
otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

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



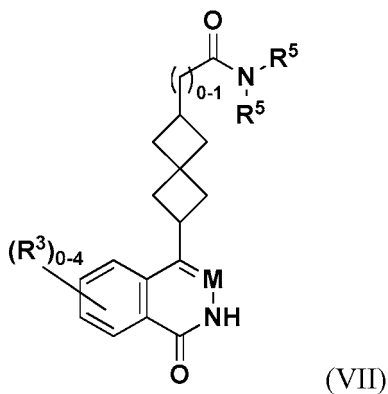
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

5 R^1 se selecciona entre



15 R^6 es H; y
 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 .

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



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

M se selecciona entre N y CR¹⁰;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -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), -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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -(CH₂)_n C(O)NR^aR^a, C(O)Oalquilo C₁₋₄, 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;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -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 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c; como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

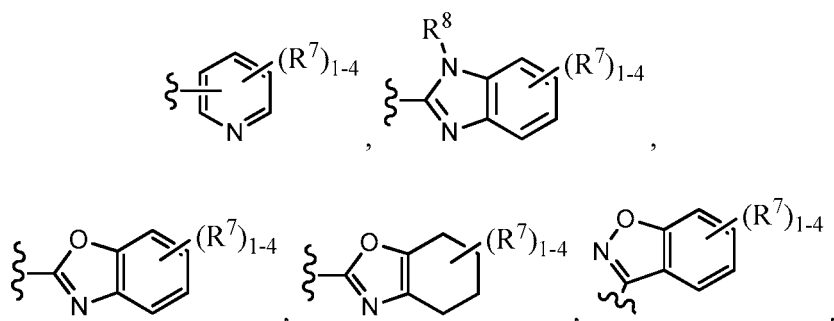
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y

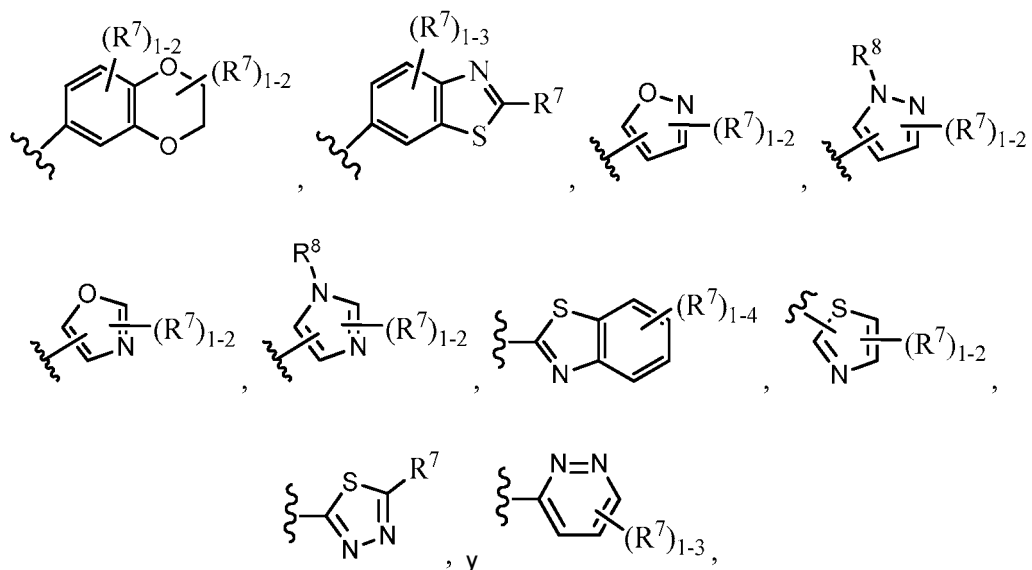
otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

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

M es N;

R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros seleccionado entre





en donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo están sustituidos con 1-4 R⁷;

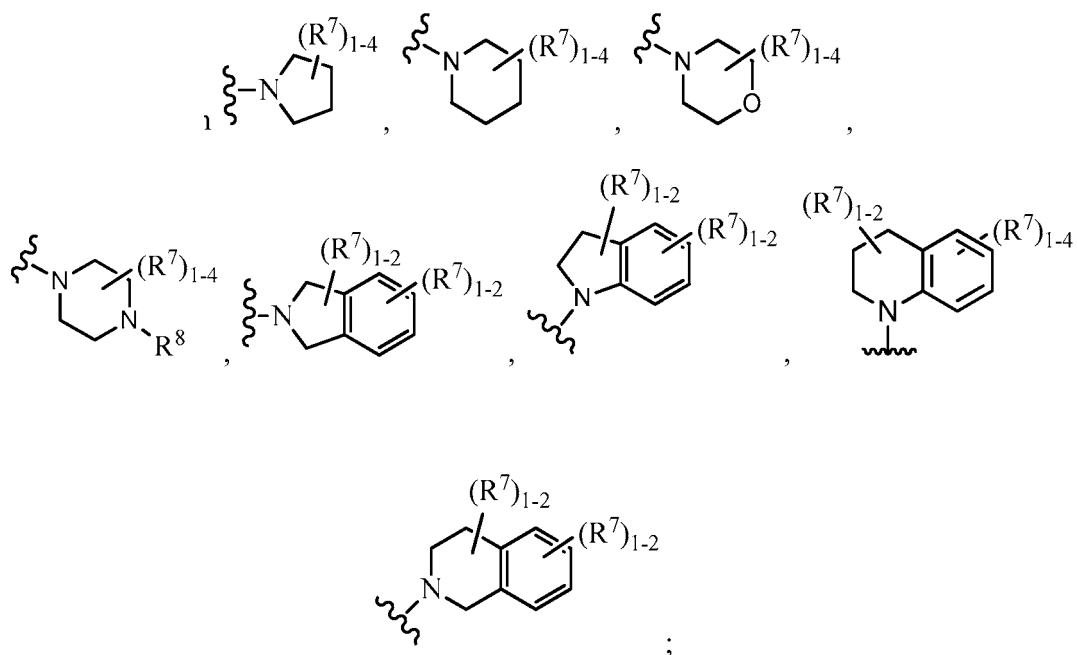
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; y

otras variables son como se definen en la Fórmula (V) anterior.

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

 $M \leq N;$

R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre

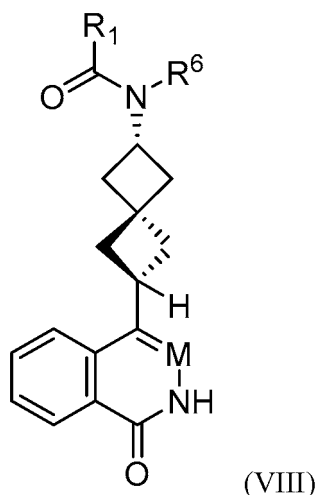


R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo 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-carbocíclico, -O(CH₂)_n-heterocíclico, -NHCO-carbocíclico, -NHCO-heterocíclico, -(CH₂)_n-carbocíclico y

-(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 5 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -NH₂ y un heterociclo de 4 a 10 miembros; y

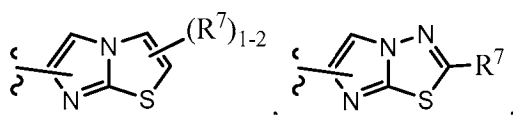
otras variables son como se definen en la Fórmula (VII) anterior.

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

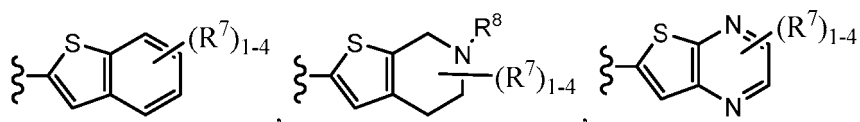
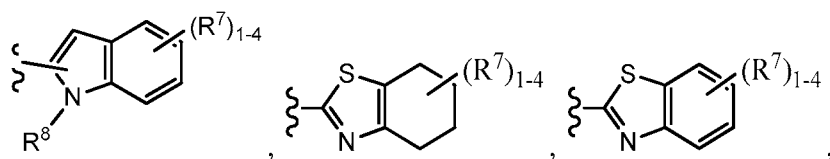


15 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

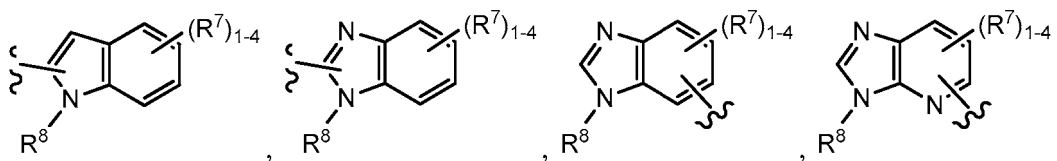
M se selecciona entre N y CH;
 R¹ se selecciona entre

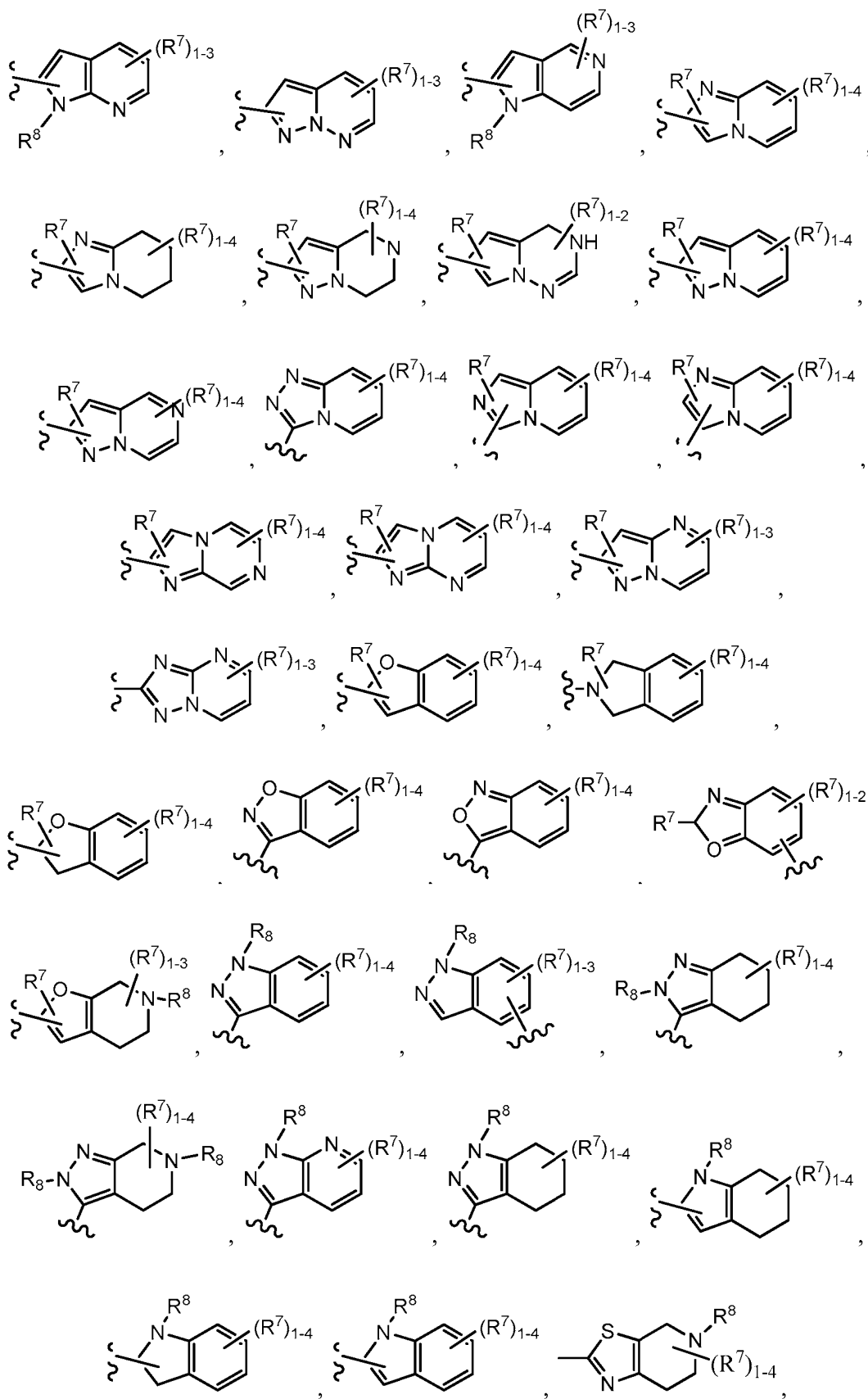


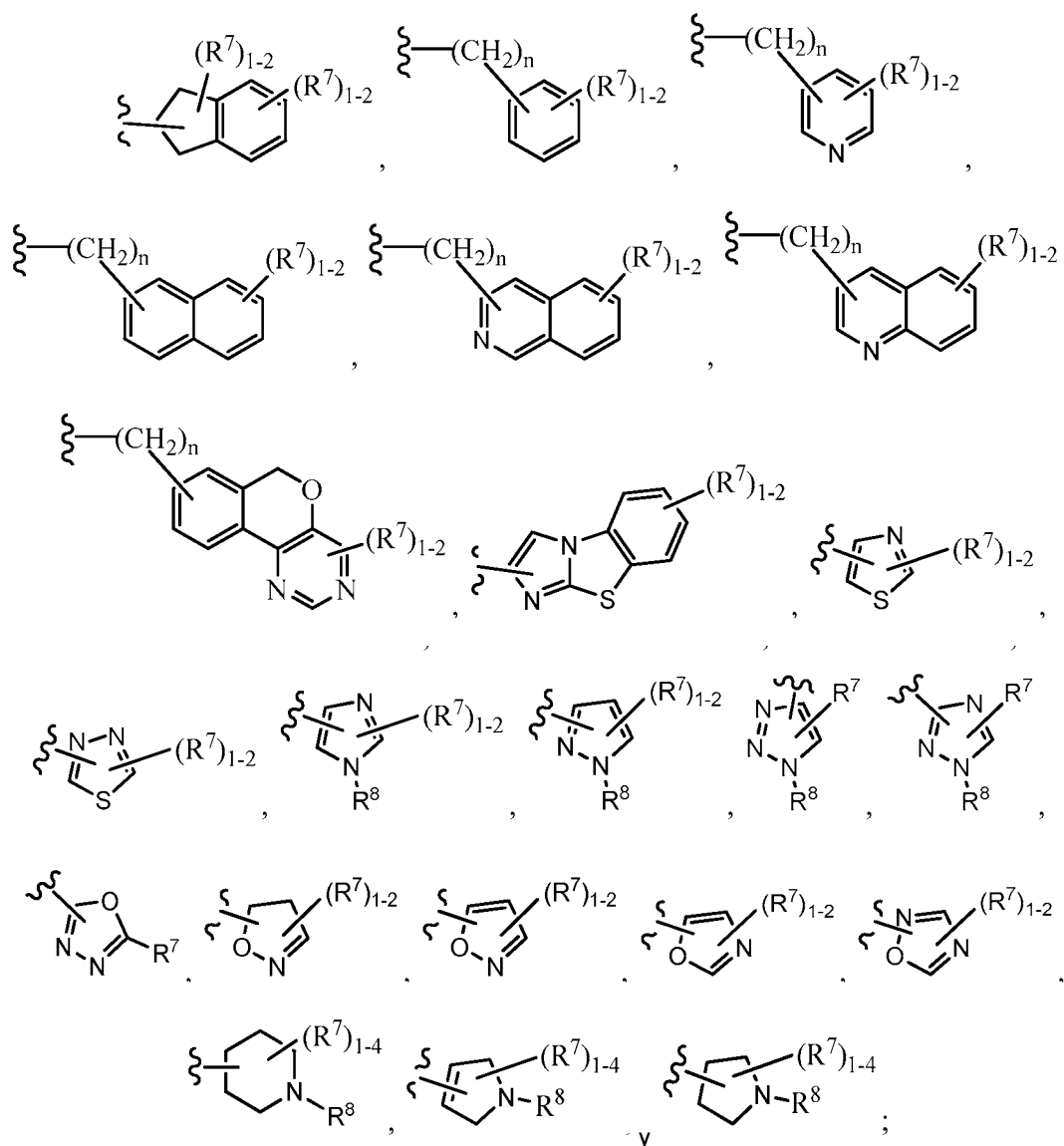
20



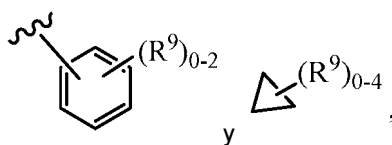
25



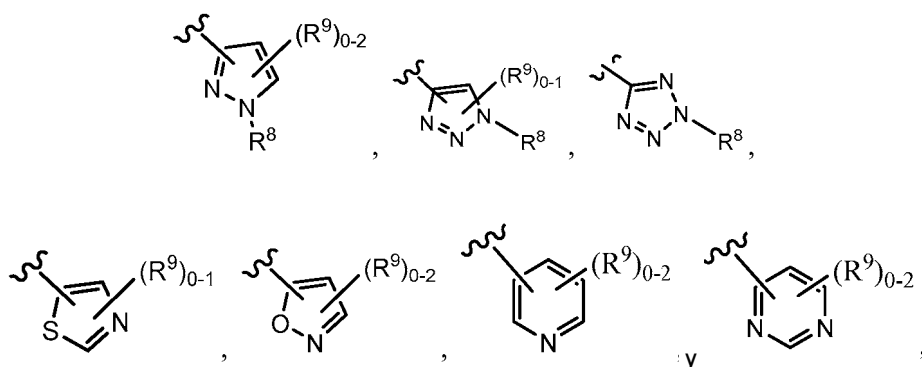




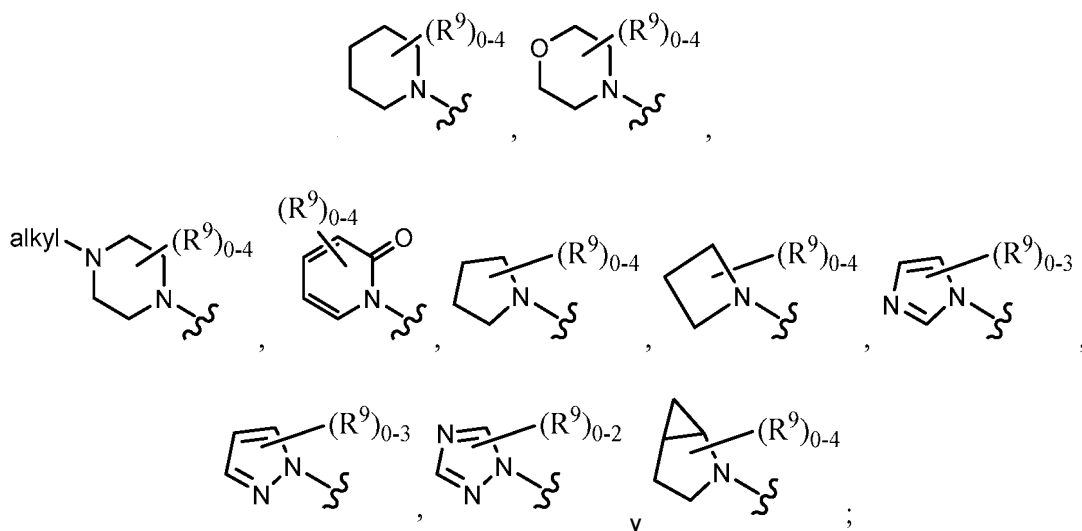
R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -(CH₂)₁₋₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, S(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹ y en donde dicho carbociclo se selecciona entre



and en donde dicho heterociclo se selecciona entre



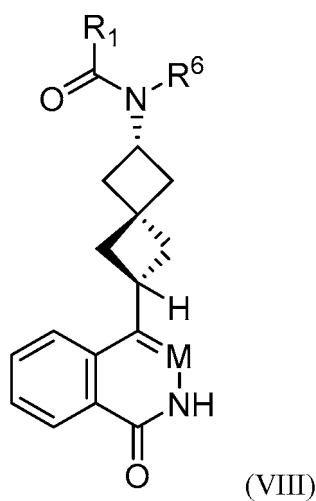
- 5 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $C(O)$ alquilo C_{1-4} , $C(O)$ carbociclo, $C(O)$ heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ alquilo C_{1-4} , $C(O)O$ -carbociclo, $C(O)O$ -heterociclo, SO_2 alquilo, SO_2 carbociclo, SO_2 heterociclo, $-(CH_2)_n-NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;
- 10 como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



- 15 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-O(CH_2)_nheterociclo$, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
- 20 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; como alternativa, 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 ;
- 25 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $OC(O)$ alquilo C_{1-4} , NH_2 , NO_2 , N (alquilo C_{1-4}) $_2$, CO (alquilo C_{1-4}), CO (haloalquilo C_{1-4}), CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), en donde dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d ;
- 30 R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, alcoxi C_{1-4} y $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N (alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;
- 35 n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

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

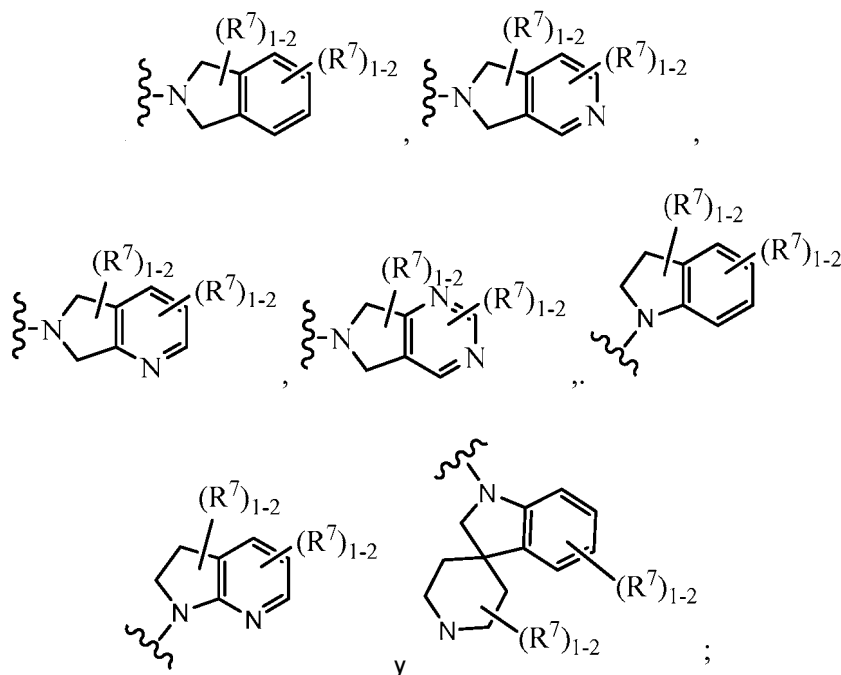


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

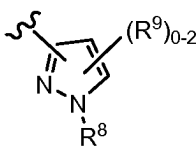
M se selecciona entre N y CH;

R¹ es NR⁵R⁵;

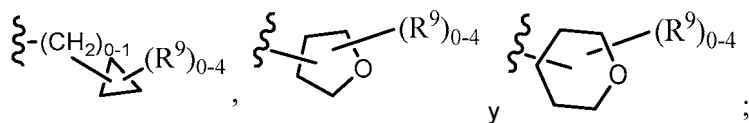
R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



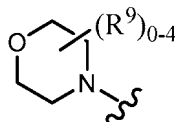
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo seleccionado entre



R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, CF₃, CD₃, CH₃, C(CH₃)₃,

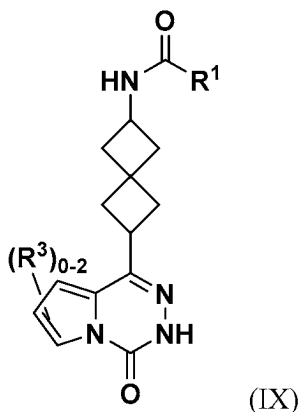


como alternativa, R^8 y R^8 se toman juntos para formar



y R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, NO_2 , CHF_2 , $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$, CD_3 , CH_3 , Oalquilo C_{1-4} , SO_2NH_2 , y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} .

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



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

R^1 se selecciona entre NR^5R^5 , y heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R^7 ;

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

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

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

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{carbociclo}$, $\text{C}(\text{O})\text{heterociclo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-carbociclo}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{alquilo}$, $\text{SO}_2\text{carbociclo}$, $\text{SO}_2\text{heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, en donde dicho alquilo, alqueno, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{carbociclo}$, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{heterociclo}$, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, y $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{-heterociclo}$ de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

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

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, COCF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, R^c , CO_2R^c , y CONHR^c ; como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxamida;
4-(dimetilamino)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
2-(naftalen-1-il)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il] acetamida;
2-(naftalen-2-il)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il] acetamida;
1-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida;
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
3-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-*tert*-butil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-metil-*N*-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
3-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
5-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5-(difluorometoxi)-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
4-metil-2-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-[(3*S*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-[(3*R*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;

- rel-2-[(1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 5 2-(ciclopropilamino)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 4-(*aR*)-6-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- 4-(*aR*)-6-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- 4-(*aR*)-6-[(ftalazin-1-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- 10 4-[6-(2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- 4-[6-(2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- 15 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
- N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxamida;
- 4-[6-[2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-2-oxoetil]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
- 2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 2-[(3*S*)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[(3*R*)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 25 2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2*S*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 30 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2*R*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
- 35 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
- 6-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
- 40 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 2-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida;
- 50 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida;
- 5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 5-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 6-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida;
- 6-(difluorometoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

- carboxamida;
 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 10 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 15 6-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 20 6-(3-fluoroazetidina-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 25 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-tia-2,5-diazatriciclo[6.4.0.0²,6]dodeca-1(8),3,5,9,11-pentaeno-4-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-*b*] [1,3]tiazol-6-carboxamida;
 2-etil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*b*]piridazina-3-carboxamida;
 7-ciclopropil-6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-(trifluorometil)propoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 35 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-(oxan-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 40 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[2-(4-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]carbamato de *terc*-butilo;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-propoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 45 1-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-bencil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-3-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
 7-ciano-6-idroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 50 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 55 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(4-metoxifenil)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(2-metoxifenil)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 60 5-(4-fluorofenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-propoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-propoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

- carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 3-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 6-(benciloxi)-7-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(benciloxi)-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 10 6-(benciloxi)-7-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-ciclopropil-6-hidroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 1-(2-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 15 6-(benciloxi)-7-[(dimetilamino)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(1,1-dioxo-1λ⁶-tian-4-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 20 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 25 6-(oxan-4-iloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 3-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de metilo;
 6-hidroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 30 6-(3,3-difluorociclobutoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 35 6-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-ciclopropil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 40 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-fenil-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 6-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 45 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 50 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(*E*)-2-feniletetil]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 6-[(*E*)-2-ciclopropiletetil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 55 6-[(*Z*)-2-ciclopropiletetil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 60 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 6-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 65 6-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-

- indazol-3-carboxamida;
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
5 6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
10 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1,2-oxazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida;
N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
6-fluoro-*N*-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
15 *N*-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
20 6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
25 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-{1-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
35 6-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
40 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-(2-metoxietoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
45 6-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-(2-hidroxietoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-[2-(3-fluoroazetid-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
50 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-[2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
55 6-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-[2-(azetid-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
60 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-[2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
65 6-[2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;

- 6-[3-(morfolin-4-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(pirrolidin-1-il)propil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 6-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[3-(ciclopropilamino)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 10 6-(3-hidroxiopropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 15 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 20 6-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(piperidin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 25 6-[(dimetilamino)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-bencil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-cianoetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 35 6-(metoximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-metoxipirimidin-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 40 6-[(oxan-4-ilmetoxi)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(hidroximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 45 6-acetil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 50 6-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 55 6-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 60 6-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 65 6-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-

3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(oxolan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida;
1-(4-bromofenil)-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea;
5 1-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea;
1-{4-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea;
1-[4-[1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea;
1-{4-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea;
10 1-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
il]urea;
3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-[4-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]urea;
5-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
carboxamida;
15 5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
indolo-1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
carboxamida;
5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-
20 dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
5-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
indolo-1-carboxamida;
5-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
indolo-1-carboxamida;
25 5-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-
1*H*-indolo-1-carboxamida;
5-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-
1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(oxolan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1*H*-
30 indolo-1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-
2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
carboxamida;
35 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-
2-carboxamida;
5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
isoindolo-2-carboxamida;
5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-
40 dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-
2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxamida;
5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-
2-carboxamida;
45 5-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
isoindolo-2-carboxamida;
5-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
isoindolo-2-carboxamida;
5-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-
50 isoindolo-2-carboxamida;
3,3-dimetil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*,2*H*,3*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;
5-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida;
55 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
carboxamida;
5-(dimetilsulfamoil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
carboxamida;
3-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-
60 carboxamida;
2-(4-metilfenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-
carboxamida;
5-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*,2*H*,3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-carboxamida;
65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroespiro [indolo-3,4'-piperidina]-1-
carboxamida;

N,1-dimetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-etil-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 2-aminoacetato de 2-metil-1-[(3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo;
 5 (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de 2-metil-1-[(3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo;
 (2S)-2-aminopropanoato de 2-metil-1-[(3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo;
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[6-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 10 3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
 6-acetil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
 15 3-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo;
 6-metanosulfonil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
 20 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(6-(4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il) espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 25 1-metil-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-{8-metil-4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida;
 30 6-[(3,5-dimetilfenil)amino]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida;
 6-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida;
 1-etil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(difluorometil)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 35 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-7-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida;
 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida;
 40 5-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida;
 6-acetamido-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;
 5-metoxi-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 45 1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 7-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiázolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida;
 4-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 50 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 2-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-3-carboxamida;
 7-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 4-cloro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 55 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]tieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida;
 4-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 6-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-carboxamida;
 5-cloro-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida;
 60 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida;
 2-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida;
 4-formamido-3-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 65 6-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 6-metoxi-1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida;

- 2-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-benzoxazol-6-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-6-carboxamida;
 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 (5-(benciloxi)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 6-fluoro-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida;
 7-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-1-carboxamida;
 10 *N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-isoquinolin-3-carboxamida;
 7-idroxi-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 7-cloro-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 6-fluoro-7-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 15 *N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-quinolin-2-carboxamida;
 4-bromo-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 7-fluoro-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 4,7-dimetoxi-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 20 5-fluoro-7-metanosulfonil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 25 *N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 6-metoxi-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-3-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
 2-idroxi-6-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-3-carboxamida;
 30 *N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-3-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida;
 5-cloro-6-idroxi-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-3-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzamida;
 35 3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 5-metoxi-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-2-carboxamida;
 3-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 3-ciano-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(propan-2-iloxi)benzamida;
 40 3-(difluorometoxi)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 4-etoxi-5-oxo-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida;
 6-(dimetilamino)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-3-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-3-il)benzamida;
 45 4-(1,3-oxazol-5-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-benzamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)benzamida;
 8-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 50 6-bromo-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida;
 5-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-6-carboxamida;
 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-6-carboxamida;
 55 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-5-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida;
 5-ciano-6-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-2-carboxamida;
 7-metoxi-3-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida;
 60 1-metil-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-5-carboxamida;
 7-bromo-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 5-bromo-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-piridin-2-carboxamida;
N-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 65 7-ciano-*N*-(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- 8-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 8-cloro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 8-cloro-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 10 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,5-*a*]piridin-
 1-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 15 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 20 carboxamida;
 7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-[(3*R*)-3-idroxi-pirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 25 7-[(2-idroxi-etil)(metil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 7-[(2-metoxietil)(metil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 30 carboxamida;
 7-[(2-idroxi-2-metilpropil)(metil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 35 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 1-(2-idroxi-2-metilpropil)-7-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,7H-
 imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 40 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 8-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 6-fluoro-8-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 45 7-(difluorometoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 6-fluoro-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 6-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 50 7-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 6-fluoro-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 6,8-difluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 55 7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 8-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 7-(metilsulfanil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 4-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-
 60 carboxamida;
 3-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 3-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 3-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 2-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida;
 65 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-
 carboxamida;

- N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;
 3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida;
 5 7-acetil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 3-fluoro-4-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 7-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 10 carboxamida;
 7-(1-hidroxietil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-[(1,1-dioxo-1λ⁶-titan-4-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 15 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 20 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida;
 7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 25 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(propan-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 4-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 30 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo [1,2-
a]piridin-3-carboxamida;
 35 7-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
 7-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-
 il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 40 4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-
 il]benzamida;
 3-fluoro-4-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 il]benzamida;
 45 4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 3-fluoro-4-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida;
 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida;
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
 50 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
 7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-
 carboxamida;
 7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 55 4-[6-(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 4-{6-[(4*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]espiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 4-{6-[(4*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]espiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 4-{6-[(2-nitrofenil)amino]espiro[3.3]heptan-2-il}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 4-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 60 4-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-
 carboxamida;
 2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo;
 7-metanosulfonil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida;
 65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida;

5-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-2-carboxamida; ácido 2-metil-2-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi]propanoico; 7-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida; y 7-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida.

Normalmente, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

1-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida; 5-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida; 1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida; 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida; 3-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida; 5-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)tiazol-5-carboxamida; 2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida; 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]tiazol-4-carboxamida; 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida; 6-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida; 6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(3-fluoroazetidín-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(benciloxi)-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-(benciloxi)-7-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida; 6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-

- 3-carboxamida;
 6-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 5 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 10 6-(3,3-difluorociclobutoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 15 6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
 20 6-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 25 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 30 6-(2-metoxietoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 35 6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-(2,2-dimetilmorfolino)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 40 6-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 45 6-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-bencil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 50 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(aliloxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 55 6-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 6-(1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 60 6-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
 65 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;

- 6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 6-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 5 6-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
 10 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida;
 5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida;
 5-(1-(²H₃)metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida;
 15 2-aminoacetato de 2-metil-1-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2-metil-1-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 2-aminopropanoato de (S)-2-metil-1-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 20 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida;
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida;
 25 6-fluoro-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida;
 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxamida;
 7-(4-metilpiperazin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 30 7-(benciloxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 35 7-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-((2-metoxietil)(metil)amino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 40 7-(2-morfolinoetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 45 6-fluoro-8-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(difluorometoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 8-(benciloxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 50 7-(metiltio)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida;
 3-ciano-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida;
 3-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida;
 55 7-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(2,2-difluoroetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 60 7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 65 7-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-

- 3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
5 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
10 4-((*aR*)-6-(1-oxoisindolin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona;
4-((*aR*)-6-((*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona;
4-((*aR*)-6-((*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona;
4-((*aR*)-6-((2-nitrofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona;
4-((*aR*)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona;
15 4-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida;
3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida;
isoidolin-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo;
7-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida; y
20 ácido 2-metil-2-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propanoico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores ROCK $CI_{50} \leq 10 \mu M$.

- 25 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores ROCK $CI_{50} \leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores ROCK $CI_{50} \leq 0,1 \mu M$.

- 30 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores ROCK $CI_{50} \leq 0,05 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores ROCK $CI_{50} \leq 0,01 \mu M$.

II. Otras realizaciones de la invención

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En otra 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 un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 50 En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 55 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada con la actividad aberrante de ROCK. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

- 60 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluye: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

- 65 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de una patología para reducir y/o minimizar el riesgo y/o reducir el riesgo de recurrencia de una patología mediante la administración a un paciente de

una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Puede seleccionarse a pacientes para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología crítica en comparación con la población general. Para el tratamiento profiláctico, pueden estar presentes o no las afecciones de la patología. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de una patología en un paciente que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición de la misma patología clínica o de una similar.

Como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general.

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

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

II. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están 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 pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (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 que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo), 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" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, 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 "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenilenilo), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, aunque no de forma limitativa, 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 "alquinilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinilenilo), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

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 ejemplos de grupos alcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido 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, aunque no de forma limitativa, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Se pretende que "cicloalquilo C₃ a C₁" o "cicloalquilo C₃₋₇" incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o es aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste

en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar

5 sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, aunque no de forma limitativa, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "espiro carbociclo bicíclico" se refiere a un grupo de hidrocarburo policíclico de 5 a 9 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (denominado como

10 espiro átomo), en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. El espiro carbociclo bicíclico puede ser un espiro anillo de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros. Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantrano. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a

15 5 grupos, preferentemente de 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", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con

20 1 a 5 grupos, preferentemente de 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.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" indique un anillo heterocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros policíclico que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado

30 con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (*es decir*, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (*es decir*, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto

35 resultante es estable. Un nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofur[2,3-h]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinelidinilo, 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, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo,

pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofurano, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico 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 condensado a un
10 segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

- 15 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí, se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

- 20 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, aunque no de forma limitativa, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

- 25 Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolano y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (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→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

- 35 Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, aunque no de forma limitativa, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno, nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también
40 pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

- 45 Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

- Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en este documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo
50 adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

- En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de
60 nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

- Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede sustituirse
65 opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den

como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, 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 parental 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 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

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

- a) Bundgaard, H., ed., *"Design of Prodrugs"*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *"A Textbook of Drug Design and Development"*, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *en sí mismos*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (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 usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, 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 del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ^2H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, aunque no de forma limitativa, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, 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, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kPa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, " ^1H " para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y " α ", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl_3	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr_3	tribromuro de boro
BCl_3	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl_3	deutero-cloroformo
CHCl_3	Cloroformo

mCPBA o m-CPBA	ácido meto-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	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 etilendiaminotetraacético
(<i>S</i> , <i>S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro (fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N</i> , <i>N</i> ', <i>N</i> '-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etansulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
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 sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -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(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono

Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-C1	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propanofosfónico
TRIS	tris(hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 µl que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 µM y sustrato peptídico 1,5 µM (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad de cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad de cinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste de curvas para determinar la CI₅₀; es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de cinasa.

20 Los ejemplos representativos se ensayaron en la prueba de ROCK descrita anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitoria de ROCK. Se observó que su actividad inhibitoria de ROCK (valores de CI₅₀) era de < 3 µM (3000 nM) y se muestra en la tabla A a continuación. Los intervalos de los valores de CI₅₀ de ROCK son los siguientes: + (100,1-2100 nM) ++ (15,1-100 nM) +++ (5,1-15 nM) ++++ (2,01-5 nM) +++++ (0,2-2 nM).

25

Tabla A

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++++
6	+
7	+++
8	++
9	++
10	+

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
11	++
12	++
13	++++
14	++++
15	+++
16	++++
17	+
18	+
19	+
20	+++++
21	++++
22	+++
23	+++
24	++++
25	+++
26	++++
27	+++
28	++
29	+++
30	++
31	++++
32	++++
33	+++++
34	++
35	+++
36	++++
37	+++
38	+++
39	+++
40	++++
41	++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
42	++
43	+++
44	+
45	+++
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+++
51	+++
52	++
53	++++
54	+++++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++++
59	+++
60	++
61	++++
62	+++++
63	+++++
64	+++
65	++++
66	+++
67	++++
68	++++
69	++++
70	++++
71	+++
72	+++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
73	++++
74	++++
75	++
76	++++
77	++
78	+++
79	++++
80	+++++
81	+++++
82	++++
83	+++++
84	+++
85	++++
86	+++++
87	+++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++
91	+++++
92	+++++
93	++++
94	+++
95	+++
96	++
97	+++++
98	++++
99	+++++
100	+
101	++
102	+++
103	++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
104	+
105	+++++
106	+
107	+++++
108	++++
109	++++
110	++
111	++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++
117	++
118	++
119	+++++
120	+++++
121	+++++
122	+++++
123	++++
124	++
125	++++
126	+++++
127	+++++
128	++++
129	+++
130	+++
131	+++++
132	+++++
133	+++++
134	+++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
135	+++++
136	++++
137	++++
138	+++++
139	+++++
140	+++++
141	+++
142	++++
143	++++
144	+++
145	++++
146	++++
147	++++
148	+++
149	+++
150	++++
151	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	+++
157	+++++
158	++++
159	++++
160	+++++
161	+++
162	++
163	++
164	++
165	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
166	+++++
167	+++++
168	++
169	+++
170	+++++
171	++++
172	++++
173	+++++
174	+++++
175	++
176	+++
177	+++++
178	++++
179	+++++
180	++
181	+++++
182	++++
183	++++
184	+++++
185	+++++
186	++++
187	+++++
188	+++++
189	+++++
190	+++++
191	++++
192	++++
193	+++
194	+++
195	+++
196	++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
197	+++++
198	+++++
199	++++
200	+++
201	++++
202	+++
203	+++
204	+++++
205	++++
206	+++++
207	++++
208	++++
209	+++
210	++++
211	++++
212	+++++
213	+++
214	++++
215	+++
216	+++++
217	+++++
218	+++++
219	+++++
220	+++++
221	+++++
222	+++++
223	+++++
224	+++++
225	+++++
226	+++++
227	++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
228	+++
229	+++
230	++
231	++
232	+++
233	+++
234	++++
235	+++++
236	+++++
237	++++
238	++++
239	+++++
240	++++
241	++++
242	++++
243	++++
244	+++
245	+++
246	++++
247	++++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
255	+++
256	++
257	++
258	+++
259	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
260	+++
261	++
262	+
263	+++
264	++
265	+
266	+
267	+
268	+++++
269	+++++
270	+++++
271	++++
272	+++
273	
274	+++
275	+++
276	++
277	+++++
278	+++
279	++++
280	+++
281	+++
282	+
283	+
284	++++
285	++
286	++
287	+++++
288	++
289	++
290	++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
291	+++
292	++
293	++
294	+++
295	+++
296	+
297	++++
298	+++
299	++
300	+++
301	++++
302	+++++
303	+++
304	++
305	++
306	+++
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	++
316	+++
317	+++
318	+++
319	++
320	+++
321	+

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
322	++++
323	+
325	+++
326	++++
327	++++
328	++++
329	+++++
330	++
331	+++
332	+++++
333	+++
334	+++
335	++++
336	++
337	+++
338	++
339	++
340	+++
341	++
342	+
343	++
344	+
345	+
346	++
347	+
348	++
349	+++
350	++++
351	+
352	++
353	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
354	+++
355	++
356	++
357	++
358	++
359	+
360	++
361	+++
362	++
363	++
364	+++
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+++
371	++
372	++
373	++
374	++
375	++
377	++
378	+++++
379	+++
380	+++
381	++++
382	++++
383	+++++
384	+++++
385	+++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
386	++++
387	++++
388	++++
389	+++
390	+++
391	+++++
392	+++++
393	+++++
394	+++++
395	++++
396	++++
397	+++++
398	+++++
399	++++
400	+++++
401	++++
402	+
403	++++
404	++
405	+++++
406	+++++
407	++
408	++++
409	++++
410	++++
411	+++
412	++++
413	+++++
414	+++++
415	+
416	+++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
417	+++++
418	+++++
419	++++
420	+++
421	++
422	++++
423	++++
425	+++
426	+++++
427	+++
428	+++
429	++
430	+++
431	+++++
432	++++
433	++++
434	+++++
435	+++
436	+++++
437	++++
438	+
439	+++++
440	+++++
441	+++++
442	+++++
443	+++++
444	++++
445	++
446	++++
447	++++
448	++++

(continuación)

N.º de ejemplo	Actividad de ROCK2
449	+++
450	++
451	+++
452	+++++
453	++
454	++
455	++++
457	++
458	+
459	+
460	++
461	+
462	++
463	++
464	+
465	+++
467	++
468	+
469	++
470	+++++
471	++++

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero
10 generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un transportador adicional farmacéuticamente aceptable. Un "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente
15 activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas. Los transportadores farmacéuticamente aceptables
20 se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos

incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos transportadores pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (1990).

La pauta posológica para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis puede darse de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un transportador oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier transportador oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse 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, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o

anfipáticos.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la disgregación selectiva en el tracto intestinal.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilpabareno y clorobutanol.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse 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 a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente,

es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

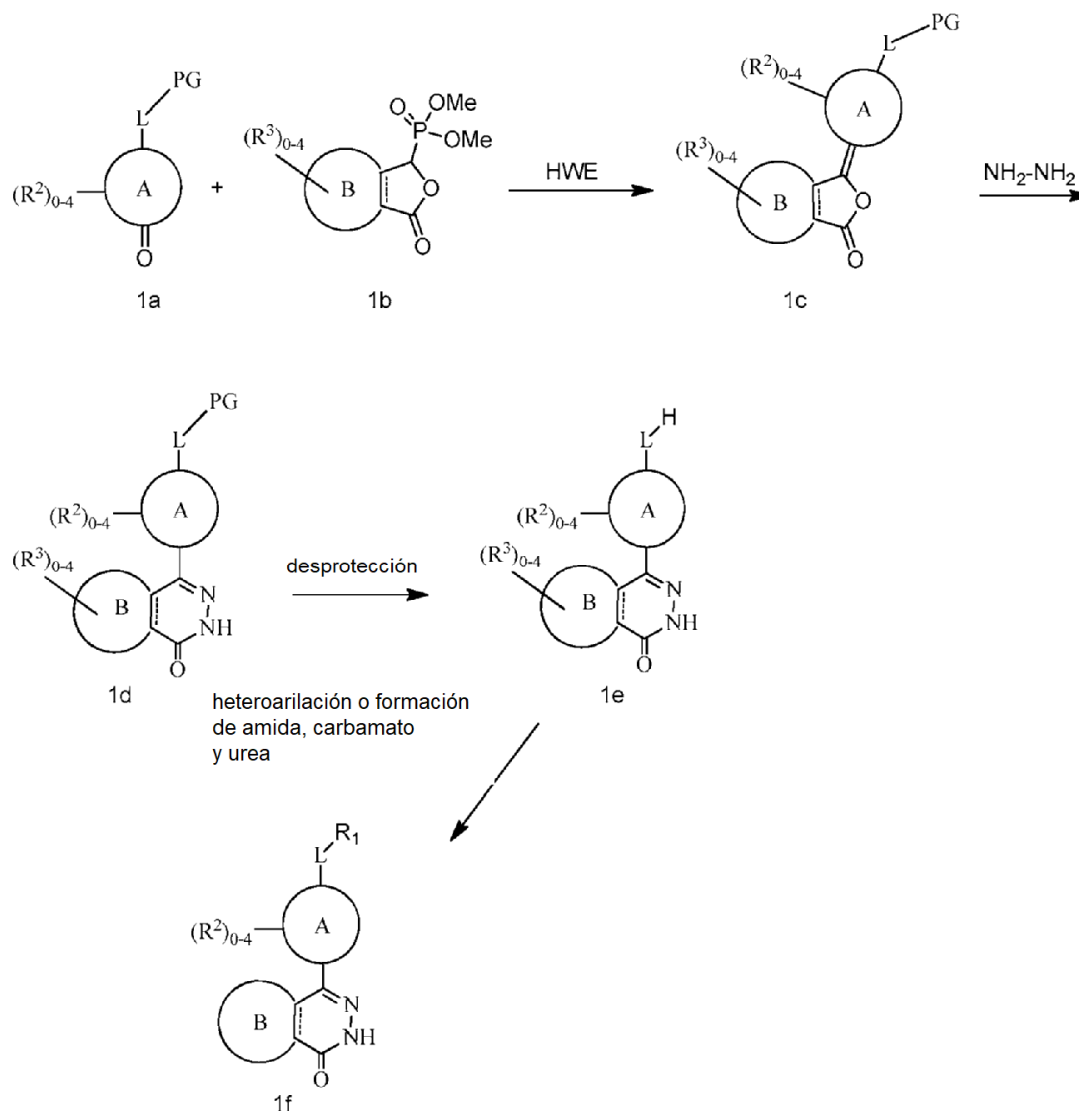
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa, dando el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

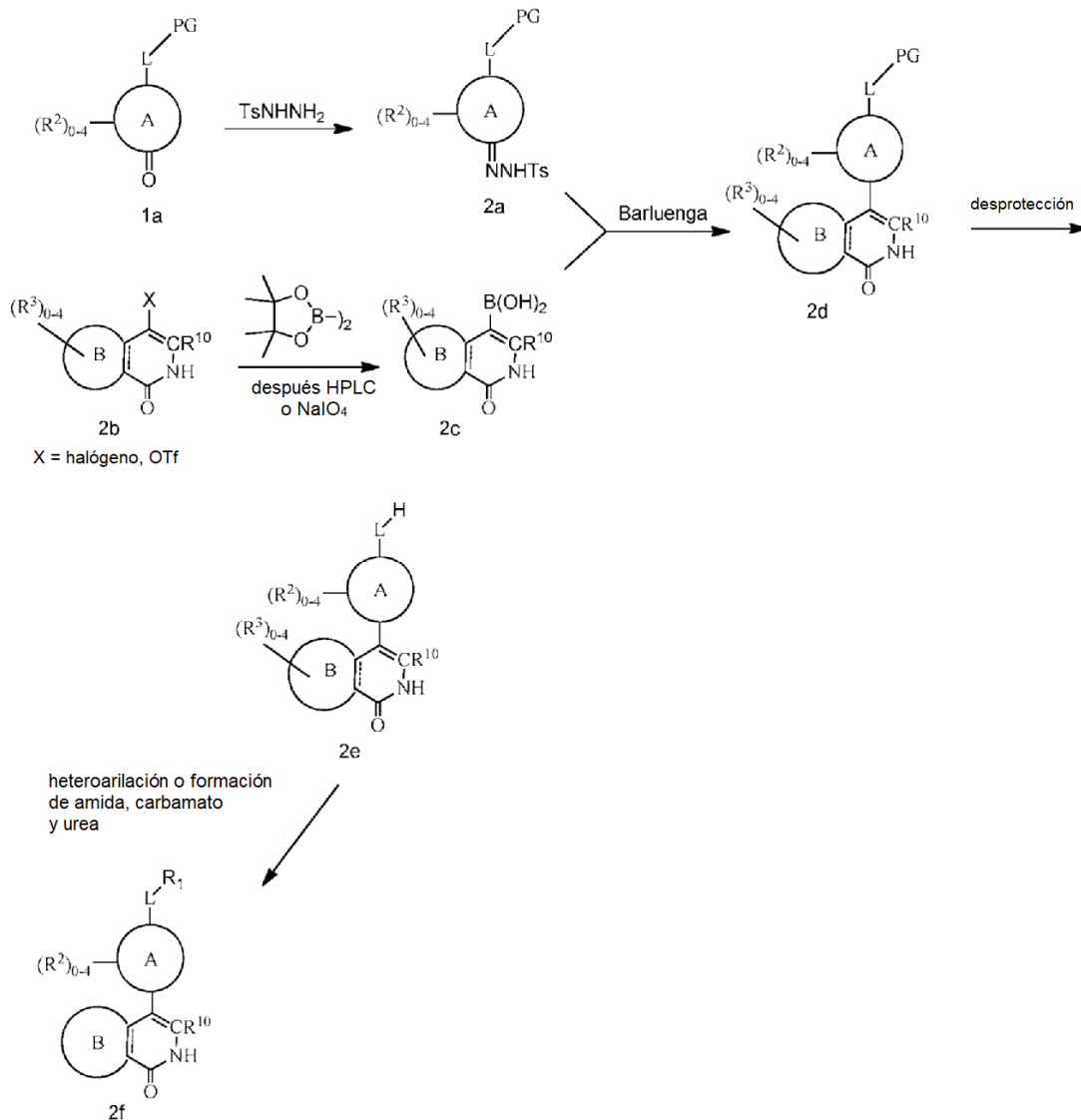
También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una cuenta con autoridad que describe las muchas alternativas al médico entrenado es Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema 1



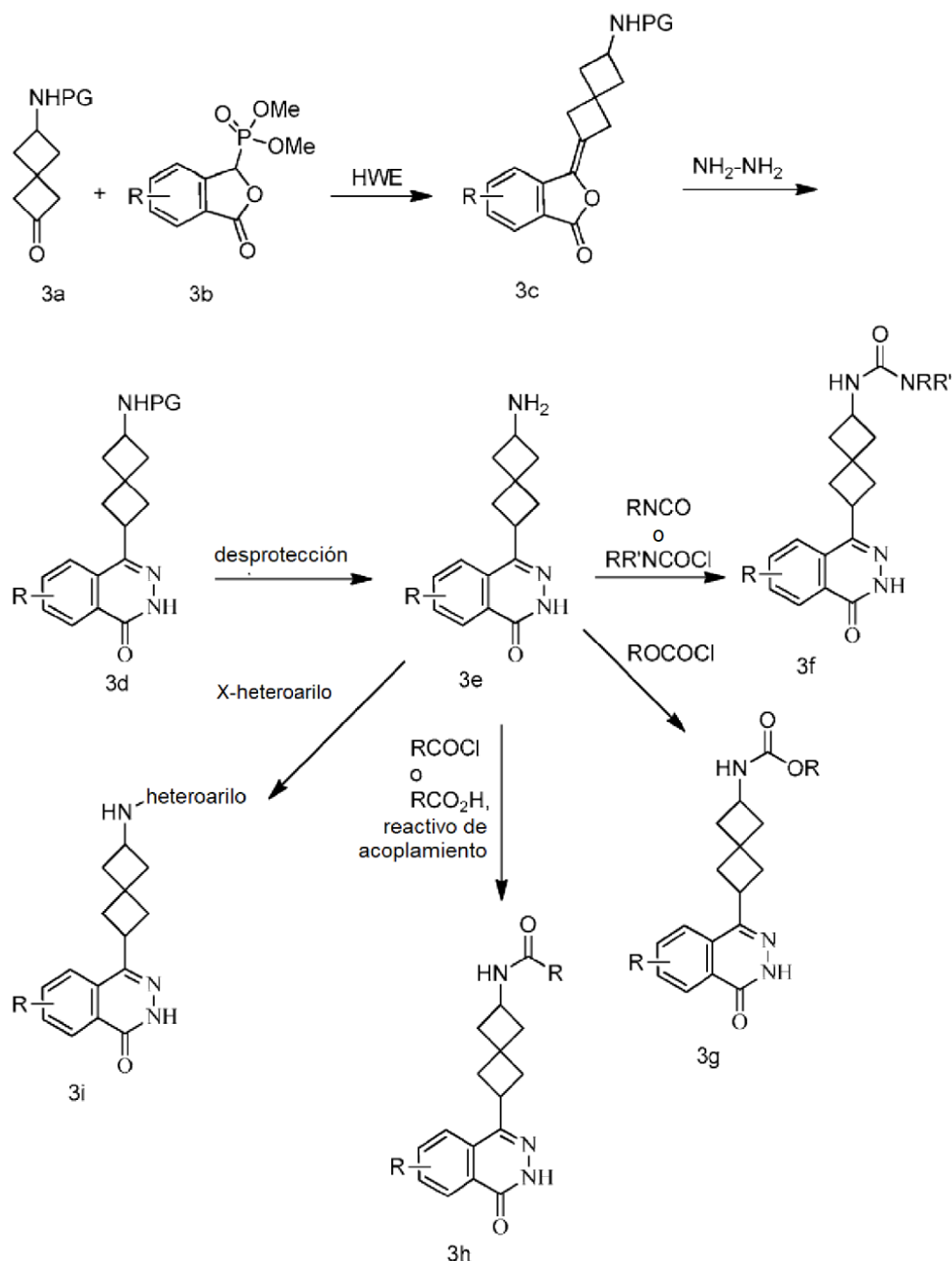
- 5 El esquema 1 muestra la síntesis del compuesto genérico **1f** a partir del intermedio común **1e** a través de la funcionalización de la porción de enlace superior L-H. La funcionalización del intermedio **1e** incluye, pero no se limita a, formaciones de amida, carbamato y urea. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre la cetona **1a** bicíclica disponible en el mercado (o preparada mediante los procedimientos de bibliografía conocida) y la fosfona **1b** comercialmente disponible (o preparada mediante la literatura conocida) está en tratamiento con bases tales como, aunque no de forma limitativa, Cs_2CO_3 , KO^tBu y LiHMDS , y en disolventes tales como *i*PrOH, *t*BuOH y THF da lugar al alqueno **1c**. El alqueno **1c** se trata con hidrazina o hidrato de hidrazina en disolventes, tales como dioxano y THF, para proporcionar el intermedio **1d** protegido. La escisión del grupo protector, tal como mediante el uso de TFA o HCl en dioxano cuando PG = Boc, proporciona el intermedio enlazador **1e** libre. El Intermedio **1e** se convierte al **1f** diana por tratamiento con unos reactivos de funcionalización que incluyen, pero sin limitación a un cloruro de ácido, un isocianato o un cloruro carbámico, en presencia de una base tal como piridina o DIEA. Además, el intermedio **1e** se deriva con haluro de heteroarilo en presencia de una base tal como piridina o DIEA y un catalizador opcional tal como compuestos de Cu (I), Cu(II), Pd(0) y Pd(II) y un ligando apropiado, tal como L-prolina, XantPhos y SPhos. Como alternativa, **1f** diana se prepara por acoplamiento del intermedio **1e** como un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o BOP, y una base tal como DIEA. Como alternativa, cuando L-PG es un éster alquílico, la retirada del grupo protector a través de la saponificación, tal como mediante el uso de LiOH en MeOH acuoso, proporciona un intermedio **1e** de ácido carboxílico libre. Después, el Intermedio **1e** puede convertirse al **1f** diana mediante el acoplamiento con una amina apropiada usando un agente de acoplamiento, tal como HATU o BOP o a través de la formación de heterociclo.

Esquema 2



El Esquema 2 representa la síntesis del compuesto genérico **2f**, a partir de la cetona bicíclica **1a** (disponible comercialmente o preparada por métodos bibliográficos). La conversión de la cetona **1a** en la tosilhidrazona **2a** respectiva se logra por tratamiento con tosilhidracina. Después, el Intermedio **2a** se acopla a través de la reacción de Barluenga (*Nature Chem.* 2009, 1, 494) con ácido borónico **2c**, preparado a través de la borilación de Suzuki-Miyaura de una estructura heterocíclica comercialmente disponible (o preparado por métodos bibliográficos) **2b**. La retirada del grupo protector, tal como mediante el uso de LiOH en MeOH acuoso cuando L-PG es un éster alquílico o por tratamiento con TFA o HCl cuando L-PG = N-Boc, proporciona el intermedio enlazador **2e** libre. El Intermedio **2e** después se convierte en el **2f** diana mediante medios descritos en el Esquema 1.

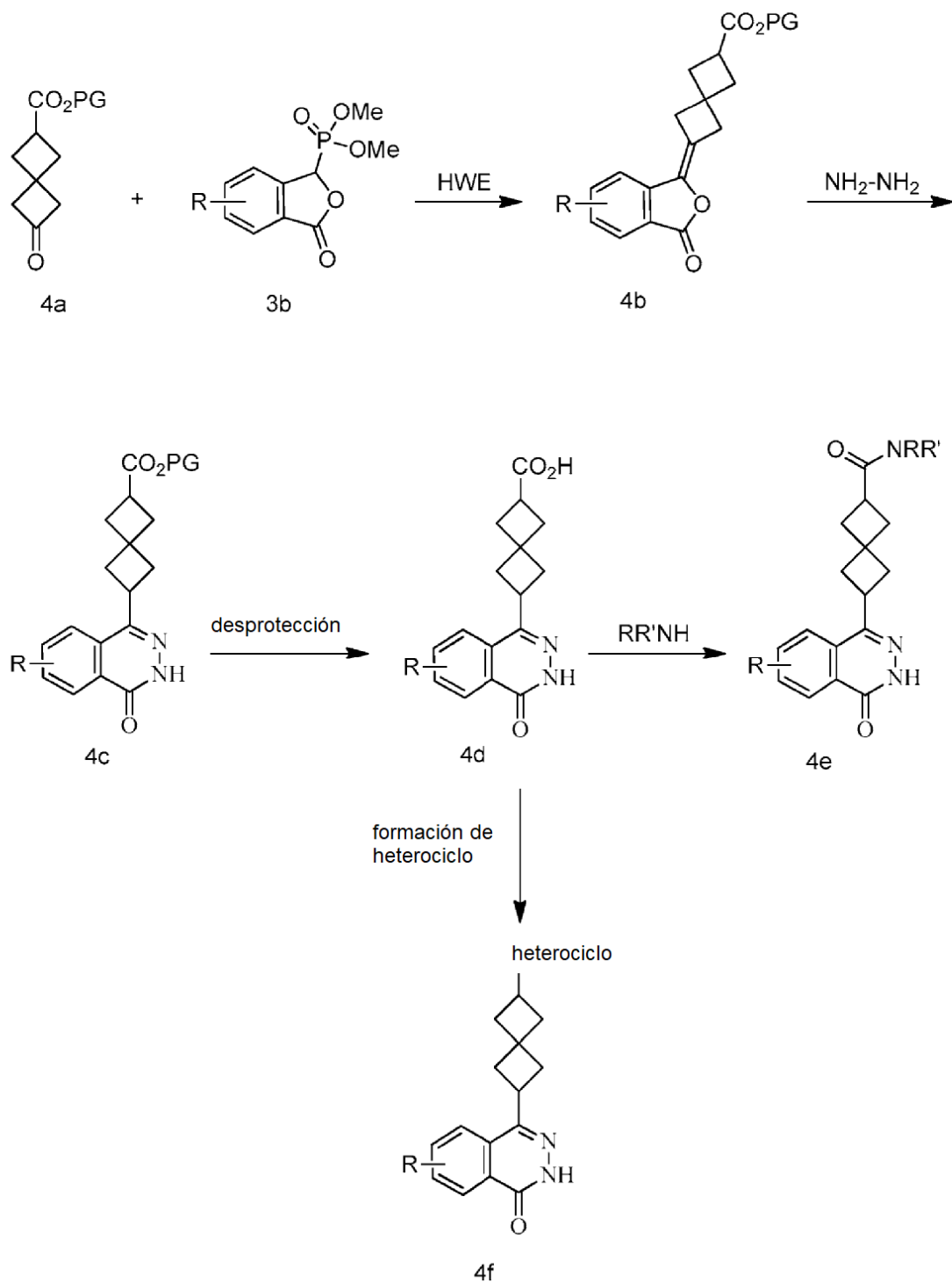
Esquema 3



- 5 El Esquema 3 muestra una síntesis de ftalazinonas diana **3f-i**, comenzando a partir del intermedio espiro[3.3]heptano **3a**, que está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos bibliográficos. Como se representa en el Esquema 1, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonato **3b** disponible comercialmente (o preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía conocida), y el tratamiento posterior del alqueno **3c** respectivo con hidracina o hidrato de hidrazina proporciona un intermedio **3d** protegido. Un método de desprotección apropiado produce el intermedio común **3e**. El intermedio **3e** se convierte en la urea diana **3f** por tratamiento con un isocianato, cloruro carbámico o carbamato de 4-nitrofenilo. El Intermedio **3e** se convierte al carbamato diana **3g** por tratamiento con un cloroformiato en presencia de una base tal como DIEA o TEA. El Intermedio **3e** se convierte a la amida diana **3h** por tratamiento con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como piridina o DIEA. Como alternativa, se
- 10

- 5 prepara **3h** diana por acoplamiento del intermedio **3e** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o BOP, y una base tal como DIEA. El intermedio **3e** se acopla con haluro de heteroarilo en condiciones de S_NAr térmicas en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente tal como DMF o NMP para proporcionar **3i**. Como alternativa, el **3e** y el haluro de heteroarilo puede acoplarse en condiciones de Buchwald-Hartwig N-arilación usando una base tal como Cs_2CO_3 , un catalizador, tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando apropiado para proporcionar **3i**.

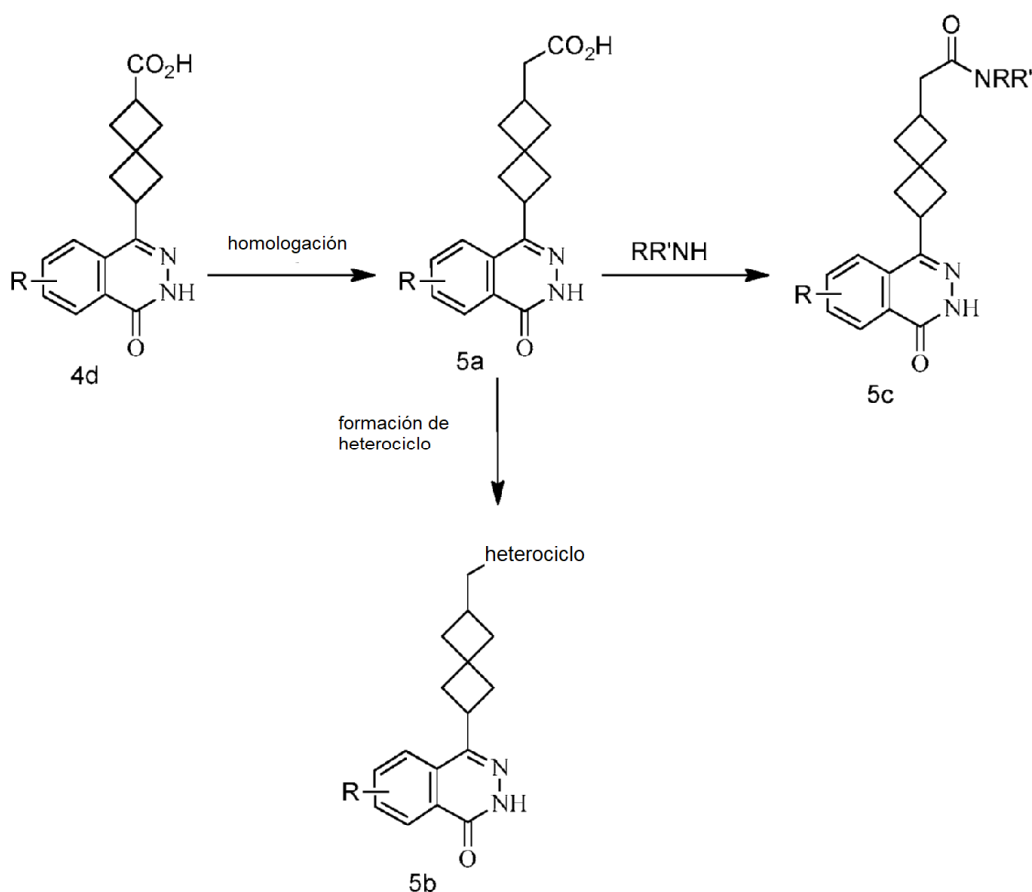
Esquema 4



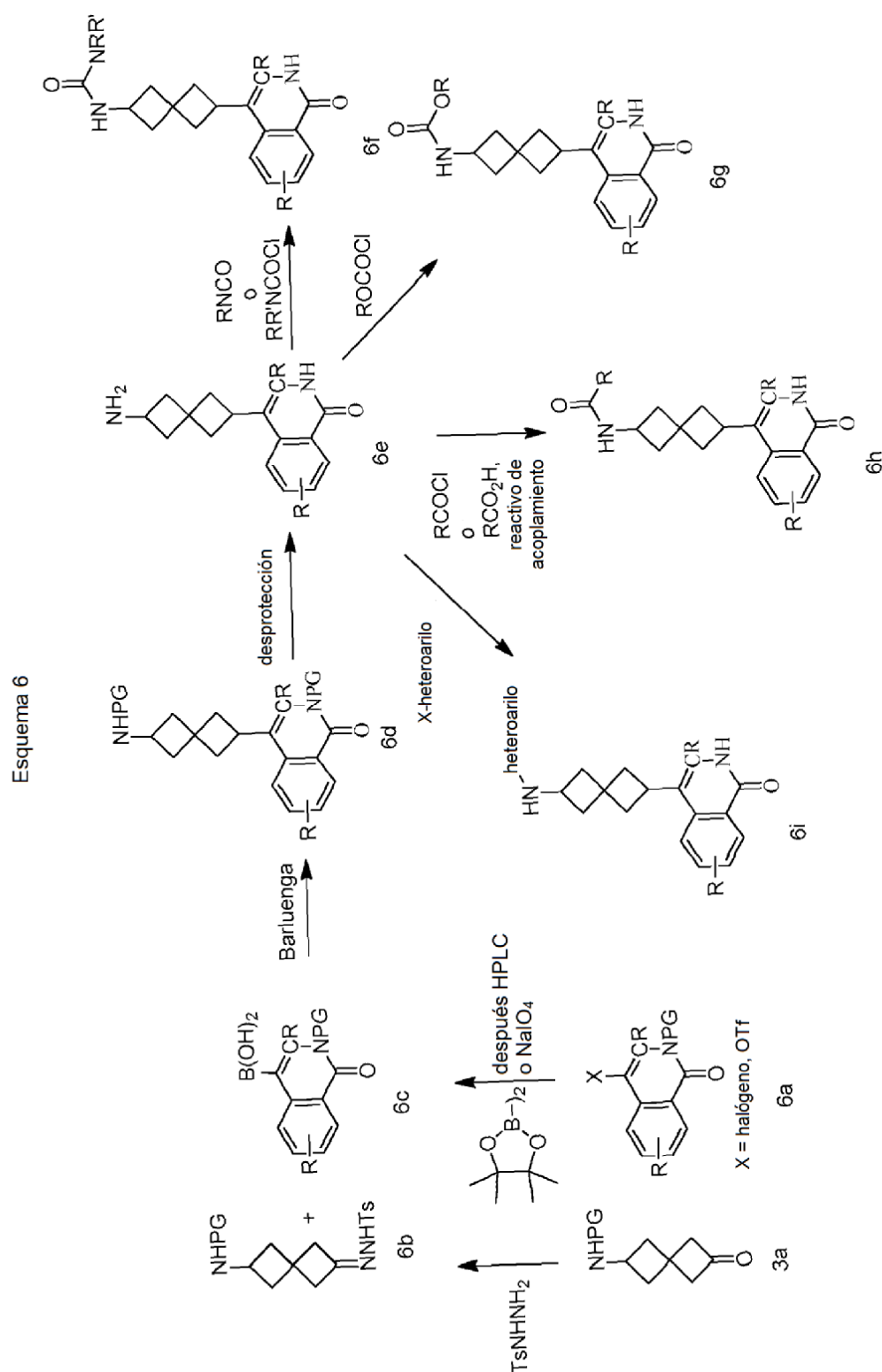
El Esquema 4 muestra una síntesis de ftalazinonas diana **4e-f**, comenzando a partir del intermedio espiro[3.3]heptano **4a**, que está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos bibliográficos. De manera análoga a la

secuencia descrita anteriormente en el Esquema 3, se obtiene el intermedio común **4d**. Después de la activación con un reactivo apropiado como HATU, BOP o cloruro de oxalilo, el acoplamiento posterior con una amina da lugar a las amidas **4e**. Como alternativa, el intermedio **4d** puede convertirse en el análogo heterocíclico **4f**, que incluyen, pero sin limitación a oxazoles, isoxazoles, imidazoles, triazoles, tetrazoles y oxadiazoles. Por ejemplo, la conversión del ácido **4d** en la hidracida respectiva, y el tratamiento posterior con un cloruro de ácido, y T3P® para afectar el cierre del anillo puede llevar a los derivados de oxadiazol **4f**.

Esquema 5

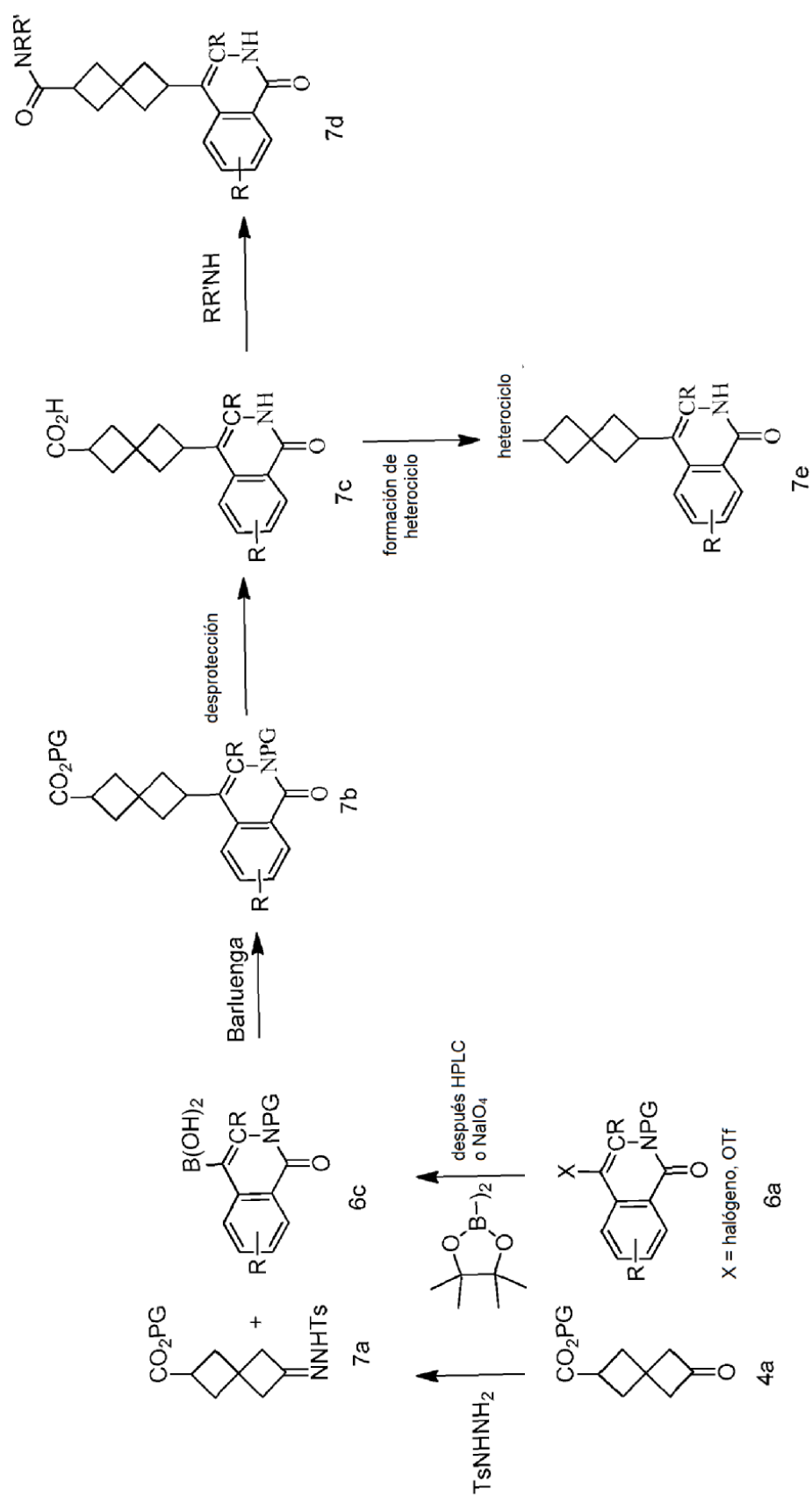


El Esquema 5 comienza con un intermedio de ácido **4d**, que se somete a un protocolo de homologación, que puede incluir, pero sin limitación a la homologación de Arndt-Eistert o la secuencia de reducción/triclorometilación/ NaBH_4 como se describe en *Org. Lett.* 2008, 10, 3853. El precursor homologado **5a** se convierte después en las amidas diana **5c** o heterociclos **5b** como se describe en el Esquema 4.



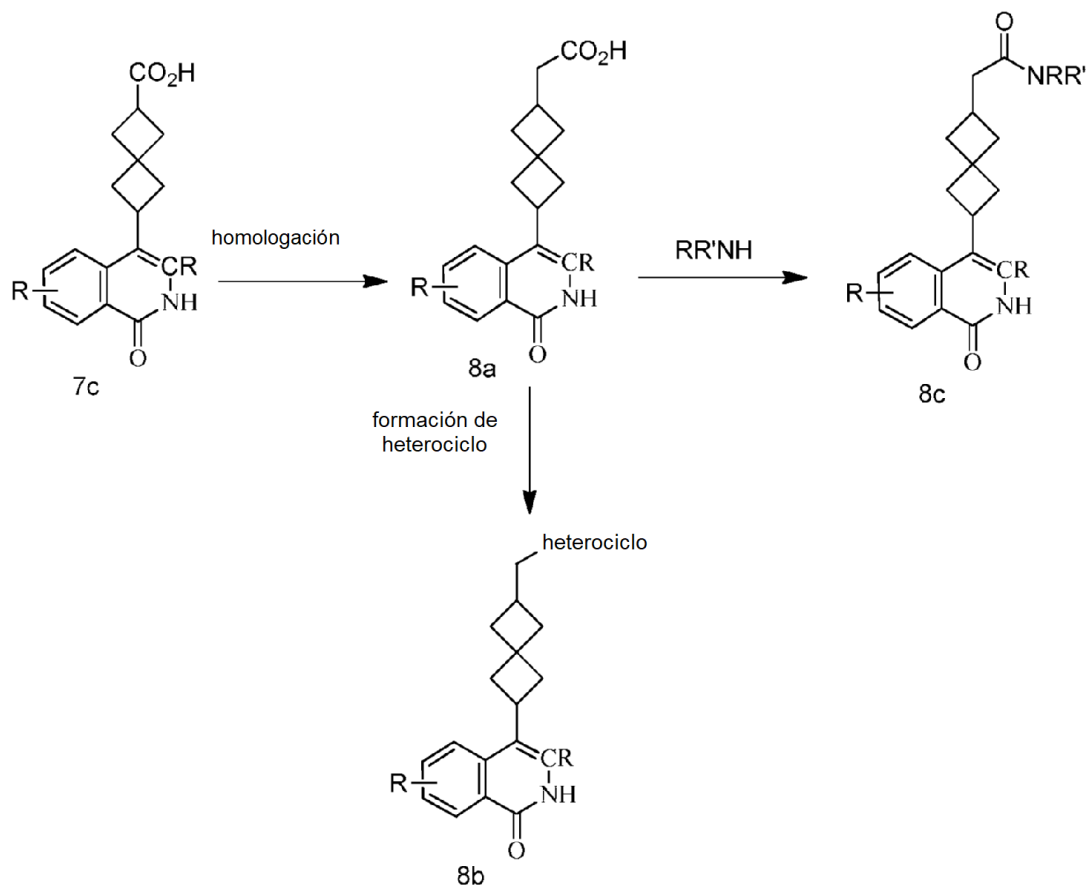
El Esquema 6 revela la preparación de las dianas de isoquinolinona **6f-i**, a partir del espiro[3,3]heptano intermedio **3a**, que está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos bibliográficos. Como se representa en el Esquema 2, después de la preparación de la respectiva tosilhidracona **6b** y el ácido borónico **6c** de acuerdo con los procedimientos conocidos, y el posterior acoplamiento de Barluenga (*Nature Chem.* 2009, 1, 494) permite la preparación del intermedio protegido **6d**. Un método de desprotección apropiado, que puede incluir, entre otros, el tratamiento con TFA o HCl en dioxano cuando PG = Boc, da lugar al intermedio común **6e**. Después, el intermedio **6e** se convierte a los **6f-i** diana usando los enfoques descritos en el Esquema 3.

Esquema 7



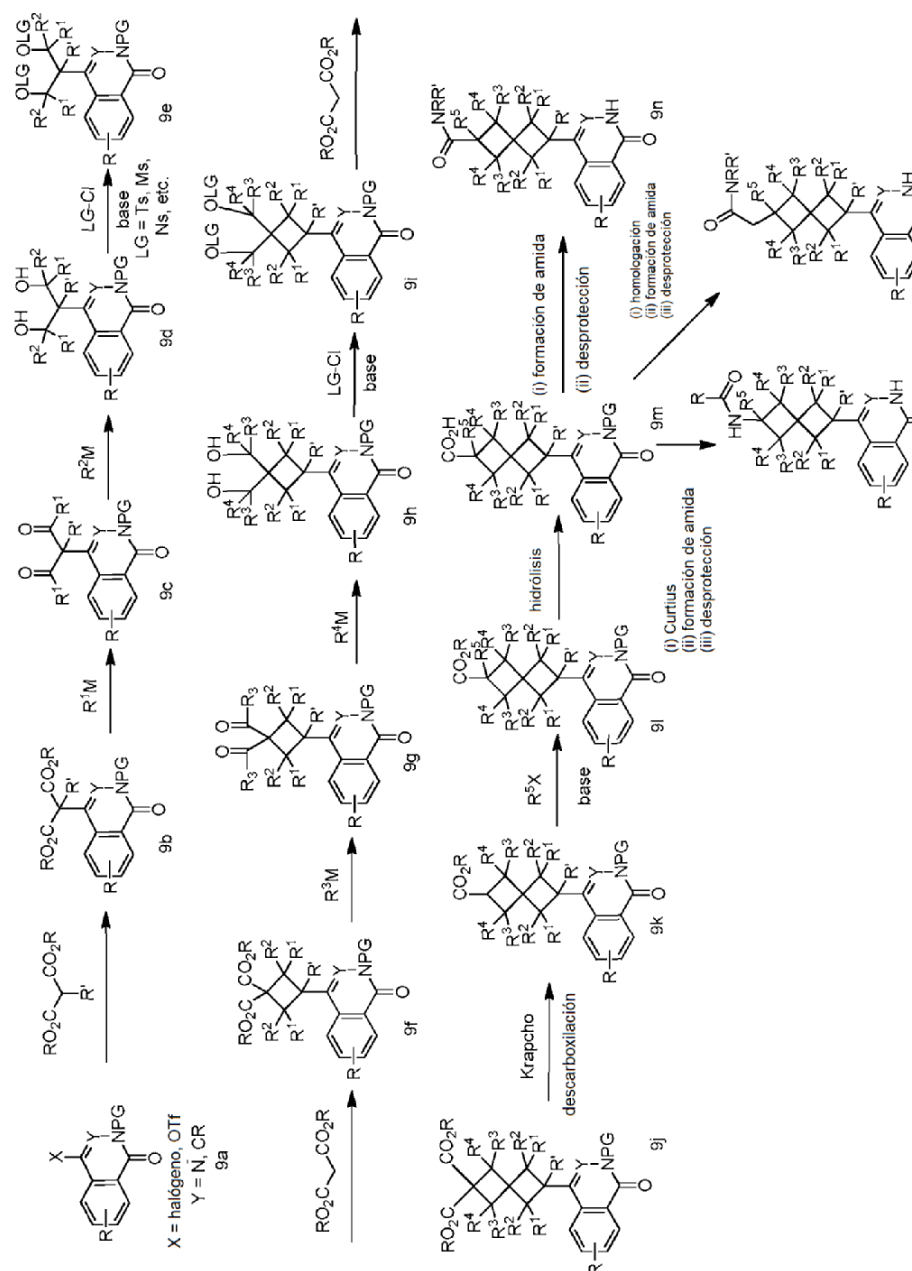
El Esquema 7 muestra una síntesis de isoquinolinonas diana **4e-f**, comenzando a partir del intermedio espiro[3.3]heptano **4a**, que está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos bibliográficos. De manera análoga a la secuencia descrita anteriormente en el Esquema 6, se obtiene el intermedio común **7c**. Después de la activación con un reactivo apropiado como HATU, BOP o cloruro de oxalilo, el acoplamiento posterior con una amina proporciona acceso a las amidas **7d**. Como alternativa, el intermedio **7c** puede convertirse en el análogo heterocíclico **4e** como se describe en el Esquema 4.

Esquema 8



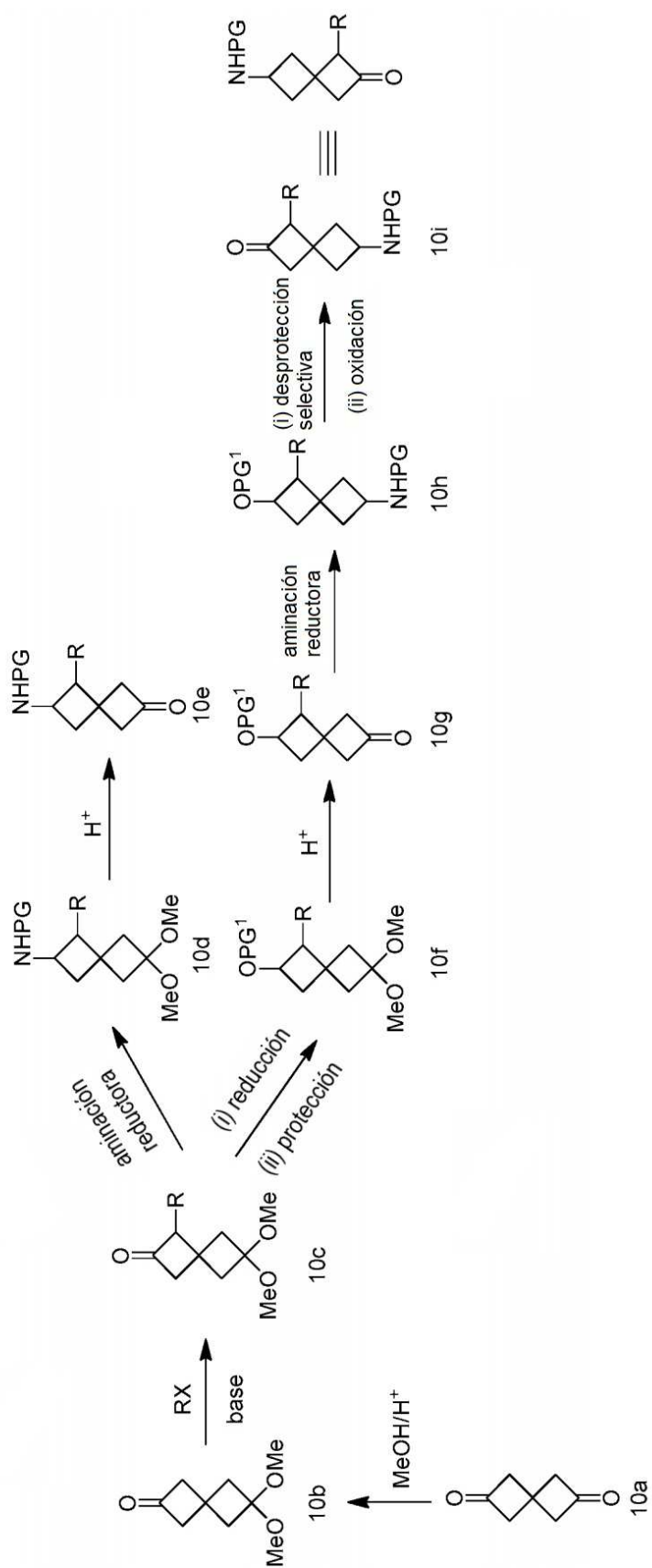
El Esquema 8 comienza con un intermedio de ácido **7c**, que se somete a un protocolo de homologación como se describe en el Esquema 5. El precursor homologado **8a** se convierte después en las amidas diana **8c** o heterociclos **8b** como se describe en el Esquema 4.

Esquema 9



El Esquema 9 representa la ruta general para acceder a los espiro[3,3]heptanos **9n-p** sustituidos, y constituye una serie de adiciones, funcionalizaciones y adiciones repetidas de malonato de malonato para construir sistemas de espiroheptano de diversa derivación. La secuencia comienza con un acoplamiento del heterociclo **9a** activado (disponible en el mercado o preparado por un procedimiento conocido) y malonato en condiciones de reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ en presencia de bases como NaH, NaOtBu, LiHMDS y similares, u opcionalmente en condiciones catalizadas por cobre que involucran, aunque no de forma limitativa, CuI y un ligando, tal como L-prolina, para proporcionar el malonato **9b**. El tratamiento posterior del **9b** con un reactivo organometálico, tal como especies de organolitio, organomagnesio, organozinc u organoaluminio en donde $\text{R}' = \text{H}$, alquilo, arilo o heteroarilo puede proporcionar derivados **9c**. La adición repetida de las especies organometálicas mencionadas anteriormente proporciona el diol **9d**. Las especies organometálicas pueden representarse por fuentes de hidruros como LAH, NaBH_4 y agentes de reducción similares, dando lugar a análogos en donde R'^1, R'^2 , etc. = H. Después, el diol **9d** se activa con TsCl, MsCl, NsCl o reactivos similares en la presente de bases, tales como piridina, TEA o DIEA para proporcionar el derivado **9e**, que se condensa adicionalmente con un malonato para producir el ciclobutano **9f**. La repetición de la secuencia anterior da lugar al espiro[3,3]heptano malonato análogo **9j**. La descarboxilación de Krapcho posterior en disolventes como el DMSO húmedo y, opcionalmente, en presencia de sales como LiCl, y la hidrólisis posterior proporciona un análogo de **9m**. El compuesto **9m** después se convierte directamente, o después de la reorganización de Curtius respectiva, a los derivados **9n-p** diana usando los métodos descritos en los Esquemas 1 a 8.

Esquema 10



El Esquema 10 muestra rutas a los espiroheptanos sustituidos, donde la derivación ocurre en el anillo superior de ciclobutano en el compuesto **10e** o el anillo inferior en **10i**. La dicetona **10a** disponible comercialmente (o preparada mediante un procedimiento conocido) se convierte en el monocetal **10b**, y posteriormente se funcionaliza usando RX, como haluros de alquilo, en presencia de una base como LiHMDS, LDA, etc. para proporcionar un análogo **10c** sustituido. La aminación reductiva en condiciones apropiadas (tales como amina/NaBH₄/metanol) proporciona el análogo **10d**. La escisión del grupo cetal en condiciones ácidas, como TsOH o HCl, desenmascara la cetona **10e**. Como alternativa, el intermedio **10c** puede reducirse y protegerse en la porción de alcohol de la molécula para dar el compuesto **10f**. Después de la escisión del cetal y la aminación reductiva descrita anteriormente, se puede obtener el compuesto **10h**. Por último, la desprotección selectiva y la oxidación del alcohol adquirido proporcionan el objetivo **10i**.

Ambas cetonas **10e** y **10i** pueden usarse en los Esquemas 3 y 6 como materiales de partida para proporcionar los respectivos espiro[3,3]heptano diana sustituidos.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o bien en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o bien DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (H₂O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (H₂O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (H₂O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (H₂O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (H₂O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, H₂O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 µ 30x100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A: agua con acetato de amonio 20 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

Método B: columna XBridge Fenil (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

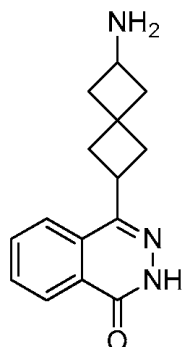
Método C: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0,5 min de espera en B al 0 %, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

Método D: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0,5 min de espera en B al 0 %, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min.

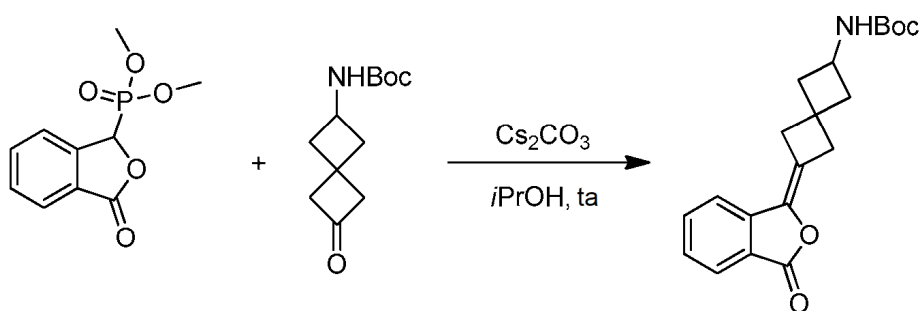
Método E: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

Método F: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

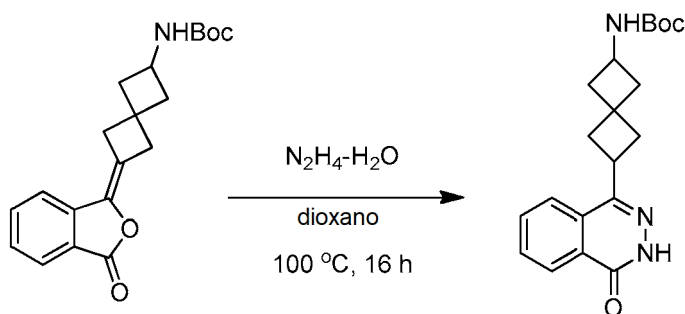
Intermedio 1: 4-(6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona, 2 TFA

Intermedio 1A: (6-(3-oxoisobenzofuran-1(3H)-ilideno)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

5



Se disolvieron dimetil (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)fosfonato (0,591 g, 2,44 mmol) (*J. Med. Chem.* 2008, 51, 6581) y (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,500 g, 2,22 mmol) en iPrOH anhidro (14,80 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (0,868 g, 2,66 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se formó una suspensión espesa de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió CELITE®, y el disolvente se retiró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 0 a 50 %/hexanos) para dar 0,740 g (rendimiento del 98 %) del Intermedio 1A en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 342,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,12 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,96-3,81 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,09 (d, *J*=5,7 Hz, 2H), 2,97 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

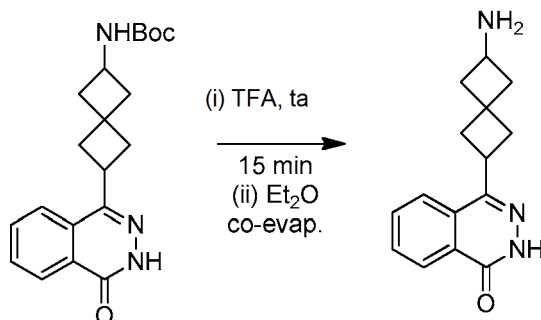
Intermedio 1B: (6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

20

El Intermedio 1A (0,740 g, 2,17 mmol) se puso en un vial de presión, a continuación, se añadieron dioxano (10 ml) e hidrato de hidrazina (1,58 ml, 32,5 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, y después a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 %/hexanos) para proporcionar 0,703 g (rendimiento del 91 %) del Intermedio 1B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 356,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,84 (quint., *J*=8,5 Hz, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,33 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 2,28 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

30

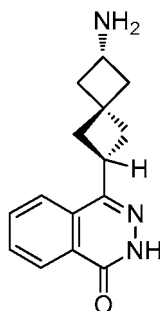
Intermedio 1:



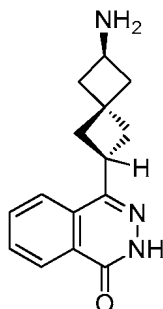
- 5 El Intermedio 1B (0,105 g, 0,295 mmol) se disolvió en TFA puro (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. El TFA se retiró a presión reducida, después el residuo se coevaporó con Et₂O (3x5 ml) y se secó al vacío para dar 0,140 g (rendimiento del 98 %) del Intermedio 1 en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 256,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,87-7,78 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,06 (dd, J=11,7, 8,6 Hz, 1H).

10

Intermedio 2: 4-((aR)-6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona, TFA



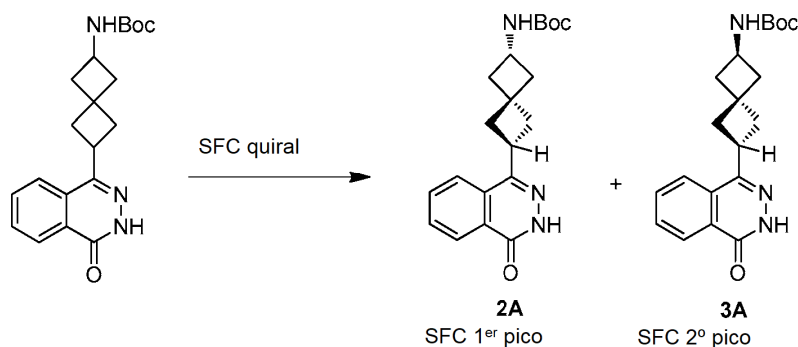
- 15 Intermedio 3: 4-((aS)-6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona, TFA



Intermedio 2A: ((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

20

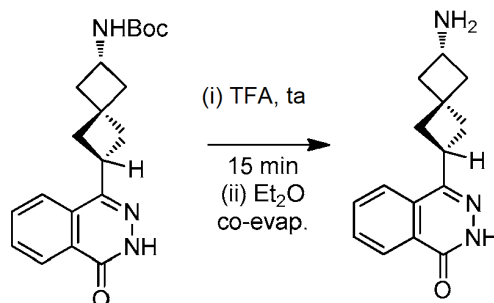
Intermedio 3A: ((aS)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



El Intermedio 1B (0,100 g, 0,281 mmol) se separó en SFC quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALCEL® OJ, 21 x 250 mm, 5 µ; Fase móvil: Metanol al 15 % / CO₂ al 85 %; Condiciones de flujo: 45 mF/min, 12 MPa (120 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm). Se recogió el 1^{er} pico a 5,12 min, se concentró para proporcionar el Intermedio 2A (0,046 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 356,1 (M+H)⁺; ee > 99 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,85 (quint., J=8,5 Hz, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

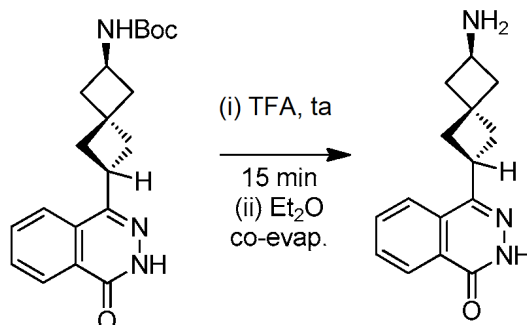
Se recogió el 2^o a 6,36 min, se concentró para proporcionar el Intermedio 3A (0,049 g, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 356,1 (M+H)⁺; ee = 99 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,83 (quint., J=8,5 Hz, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Intermedio 2:



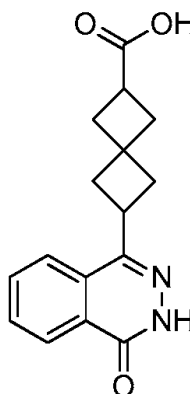
El Intermedio 2A (40 mg, 0,113 mmol) se disolvió en TFA puro (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. El TFA se retiró a presión reducida, después el residuo se coevaporó con Et₂O (5x10 ml) y se secó al vacío para dar el Intermedio 2 (41 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 256,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,87-7,78 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,06 (dd, J=11,7, 8,6 Hz, 1H).

Intermedio 3:

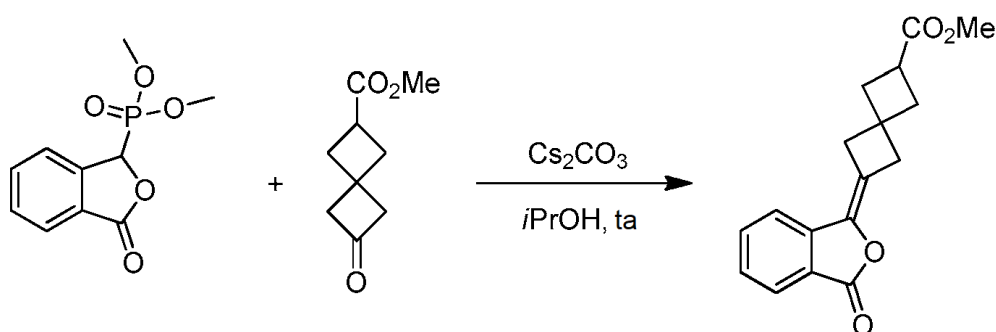


El Intermedio 3A (40 mg, 0,113 mmol) se disolvió en TFA puro (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. El TFA se retiró a presión reducida, después el residuo se coevaporó con Et₂O (5x10 ml) y se secó al vacío para dar el Intermedio 3 (41 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 256,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,87-7,78 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,06 (dd, *J*=11,7, 8,6 Hz, 1H).

Intermedio 4: ácido 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico

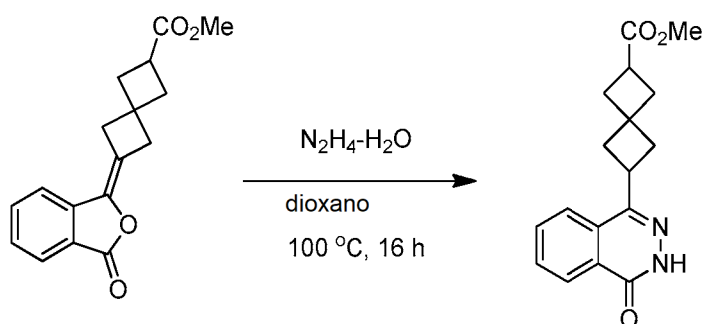


Intermedio 4A: 6-(3-oxoisobenzofuran-1(3H)-ilideno)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo



Se disolvieron (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)fosfonato de dimetilo (1,584 g, 6,54 mmol) (*J. Med. Chem.* 2008, 51, 6581) y 6-oxoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,95 mmol) en iPrOH anhidro (39,6 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (2,13 g, 6,54 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se formó una suspensión espesa de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 10 al 100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 4A (1,61 g, rendimiento del 95 %) en forma de un jarabe de color ámbar. EM (IEN) *m/z*: 285,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,95 -7,84 (m, 1H), 7,66 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,24-3,07 (m, 4H), 2,52-2,36 (m, 5H).

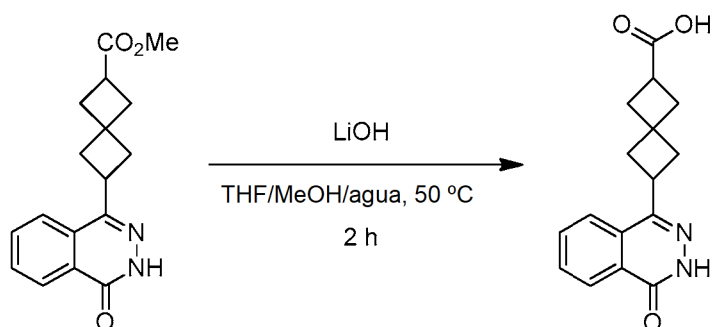
Intermedio 4B: 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo



El Intermedio 4A (1,61 g, 5,66 mmol) se puso en un vial de presión, y se añadieron dioxano (15 ml) e hidrato de hidrazina (0,824 ml, 17,0 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, y después a

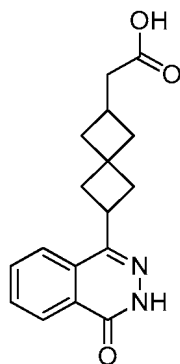
100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 1 al 15 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 4B (1,185 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 299,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,31-8,18 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 3,83 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,05 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,11 (d, J=8,6 Hz, 2H).

Intermedio 4:

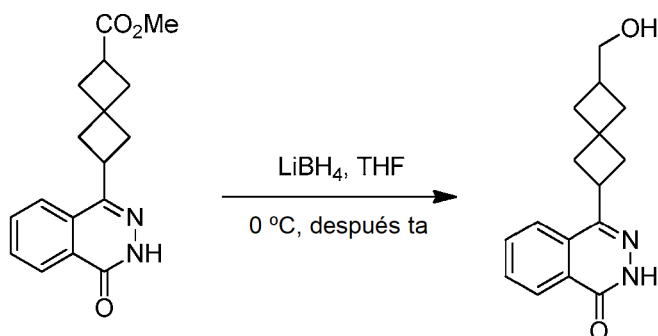


El Intermedio 4B (0,500 g, 1,68 mmol) se disolvió en THF (7,0 ml) y MeOH (1,397 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (5,03 ml, 5,03 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,387 ml, 5,03 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 4 (0,261 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 285,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 3,83 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,95 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,08 (d, J=8,4 Hz, 2H).

Intermedio 5: ácido 2-(6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)acético



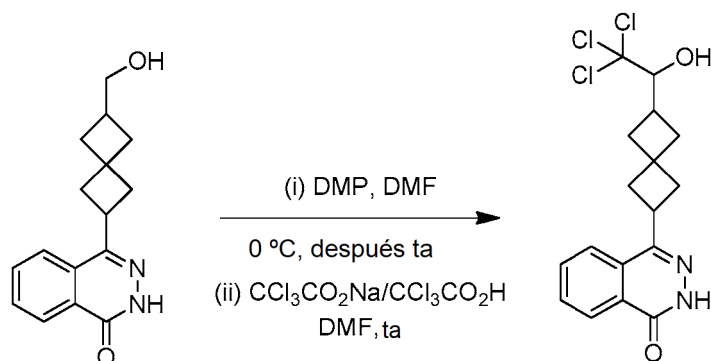
Intermedio 5A: 4-(6-(hidroximetil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



El Intermedio 4B (0,150 g, 0,503 mmol) se disolvió en THF anhidro (7,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Después, se añadió LiBH₄ (0,027 g, 1,257 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min.

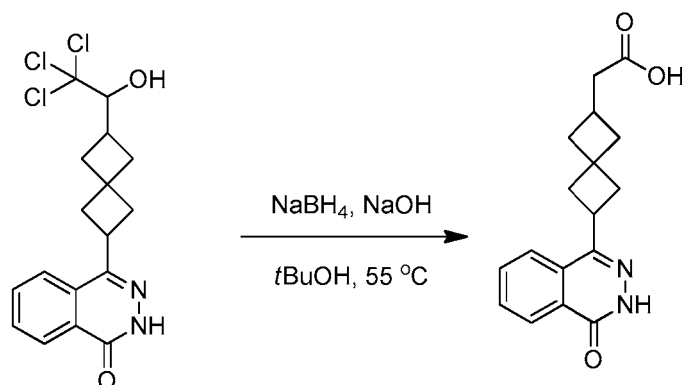
adicionales. Después se retiró el baño de hielo, la reacción se dejó que alcanzara *ta* y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió LiBH_4 adicional (0,027 g, 1,257 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl (ac.; ~5 ml; PRECAUCIÓN: desprendimiento de gas hidrógeno) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl ac. (25 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 1 al 15 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 5A (0,108 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 271,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 4,40 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,83 (quint., $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,38-2,16 (m, 5H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,66 (dd, $J = 11,3, 6,9$ Hz, 1H).

Intermedio 5B: 4-(6-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2H)-ona



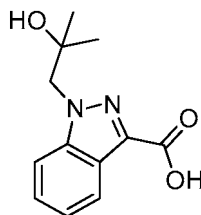
A una solución del Intermedio 5A en DMF anhidra (4,0 ml) se le añadió DMP (0,203 g, 0,479 mmol) a 0 °C en atmósfera de Ar. El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron rápidamente tricloroacetato sódico (0,244 g, 1,318 mmol) y ácido tricloroacético (0,215 g, 1,318 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a *ta* y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Se añadieron tricloroacetato sódico adicional (0,488 g, 2,636 mmol) y ácido tricloroacético (0,430 g, 2,636 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 ac. (~5 ml; PRECAUCIÓN: desprendimiento de dióxido de carbono), y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 1 a 10 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 5B (0,085 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 386,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,00-7,77 (m, 3H), 6,57 (dd, $J = 15,4, 6,8$ Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 4H), 2,24-2,05 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 2H).

Intermedio 5:

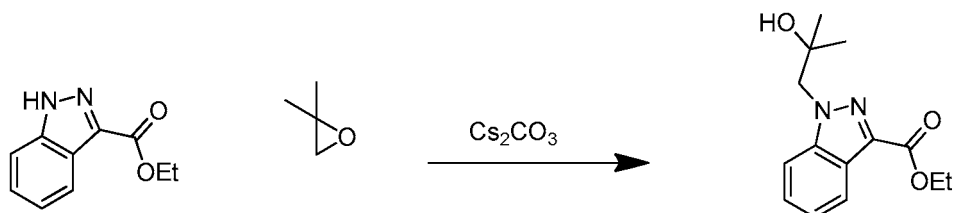


A una solución/suspensión del Intermedio 5B (0,050 g, 0,129 mmol) en *t*BuOH (3,0 ml), se le añadió hidróxido sódico en polvo reciente (0,017 g, 0,426 mmol) a *ta* en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a *ta* durante 10 min, después se añadió borohidruro sódico (7,32 mg, 0,193 mmol). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 55 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida, después el residuo se disolvió en MeOH/DMF/TFA y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 5 (5,1 mg, rendimiento del 13 %). EM (IEN) m/z : 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{THF}-d_8$) δ 11,35 (s a, 1H), 8,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 3,68 (quint., $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,50-2,23 (m, 6H), 2,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,99 (ddd, $J = 11,5, 7,6, 4,2$ Hz, 1H), 1,79 (dd, $J = 10,8, 8,1$ Hz, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H).

Intermedio 6: ácido 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



5 Intermedio 6A: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etilo

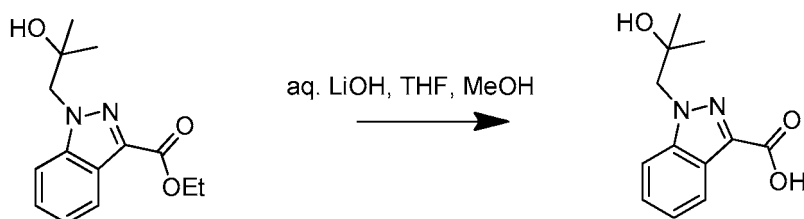


10 A un vial que contenía 1*H*-indazol-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,39 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,088 ml, 0,99 mmol), se le añadió acetonitrilo (1,5 ml). A esta mezcla se le añadió Cs₂CO₃ (193 mg, 0,591 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 6A (45 mg, rendimiento del 43,5 %) en forma de un aceite incoloro.

15 EM (IEN) m/z: 263,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,24 (dt, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,32 (ddd, *J*=8,0, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 4,52 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 1,48 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,26 (s, 6H).

Intermedio 6:

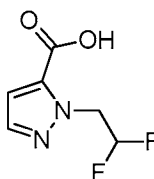
20



25 A una solución del Intermedio 6A (45 mg, 0,17 mmol) en THF (1 ml), se le añadió LiOH ac. 1 M (0,20 ml, 0,20 mmol), seguido de MeOH (0,3 ml). La mezcla homogénea se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió LiOH ac. 1 M adicional (0,1 ml, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar los disolventes volátiles. La solución se diluyó con H₂O, después se acidificó con HCl 1 N (~0,3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el Intermedio 6 (40 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 235,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

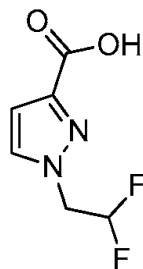
30

Intermedio 7: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



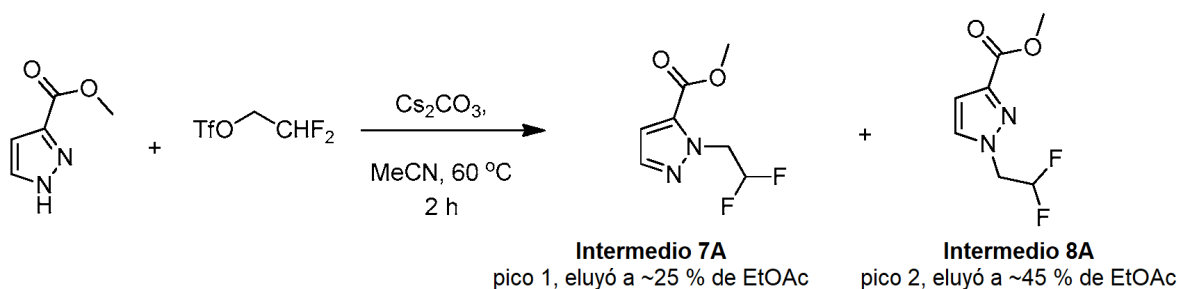
35

Intermedio 8: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermedio 7A: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermedio 8A: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

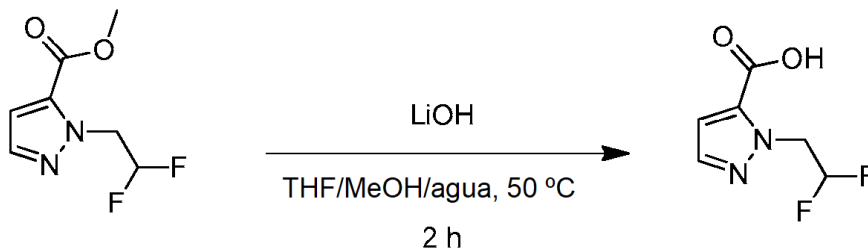


Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 3,96 mmol) en MeCN seco (30 ml), después se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,633 ml, 4,76 mmol), seguido de carbonato de cesio (1,94 g, 5,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc. Después, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®): EtOAc al 0-60 %/Hex) que proporcionó dos productos.

El Intermedio 7A (0,271 g, rendimiento del 36 %) en forma de un jarabe incoloro: el pico 1 eluyó a ~25 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 190,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,31-5,95 (m, 1H), 4,98 (td, J=13,1, 4,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -122,87 (s, 2F).

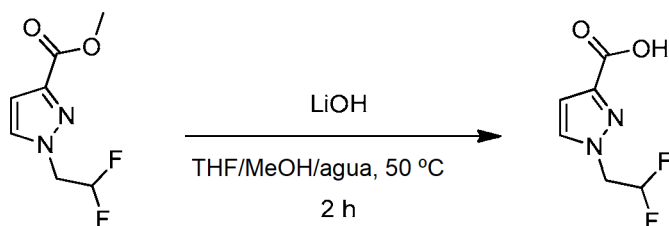
Intermedio 8A: (0,398 g, rendimiento del 53 %) como un jarabe incoloro: el pico 2 eluyó a ~45 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 190,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,29-5,94 (m, 1H), 4,55 (td, J=13,4, 4,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -122,42 (s, 2F).

Intermedio 7:



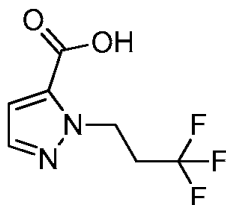
El Intermedio 7A (0,398 g, 2,093 mmol) se disolvió en THF (8,7 ml) y se añadieron MeOH (1,7 ml), después LiOH (1 M en agua) (6,28 ml, 6,28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,484 ml, 6,28 mmol), después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por preparativa para proporcionar el Intermedio 7 (0,173 g, rendimiento del 46,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 176,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,59 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,60-6,12 (m, 1H), 4,98 (td, J=14,5, 4,0 Hz, 2H).

Intermedio 8:

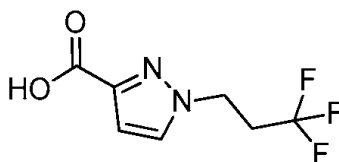


- 5 El Intermedio 8A (0,271 g, 1,43 mmol) se disolvió en THF (5,9 ml) y MeOH (1,2 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (4,28 ml, 4,28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,329 ml, 4,28 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 8 (0,177 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 176,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,59-6,19 (m, 1H), 4,72 (td, J= 15,2, 3,7 Hz, 2H).
- 10

Intermedio 9: ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxílico

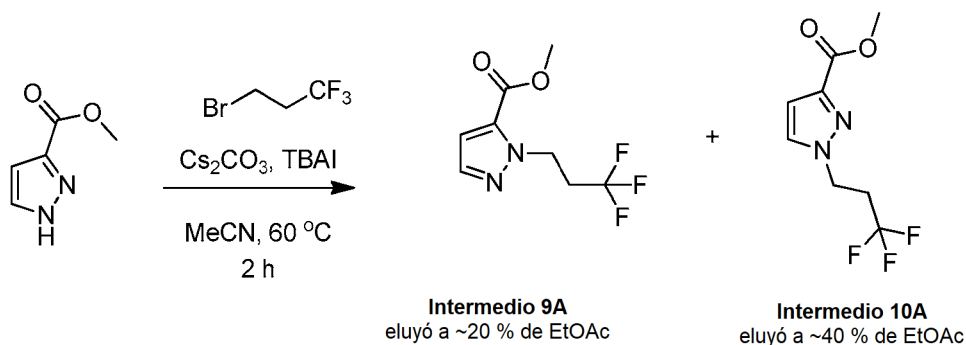


- 15 Intermedio 10: ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-3-carboxílico



- 20 Intermedio 9A: 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermedio 10A: 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

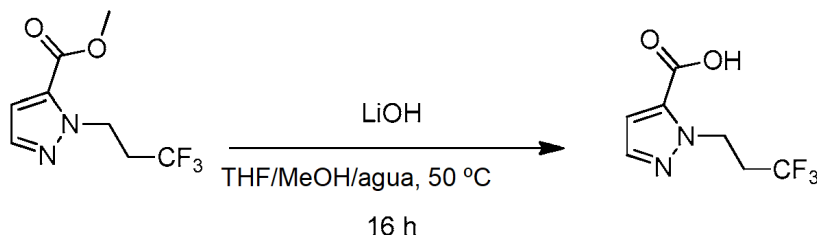


- 25 Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 3,96 mmol) en MeCN seco (30 ml), después se añadió 3-bromo-1, 1,1-trifluoropropano (0,507 ml, 4,76 mmol), seguido de carbonato de cesio (1,938 g, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano adicional (0,507 ml, 4,76 mmol), seguido de TBAI (0,146 g, 0,396 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 h. Se añadieron carbonato de cesio adicional (1,938 g, 5,95 mmol), TBAI (0,146 g, 0,396 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (0,507 ml, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc. Después, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 0-55 %/Hex) que proporcionó dos productos.
- 30

El Intermedio 9A (0,228 g, rendimiento del 26 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~20 % de EtOAc. EM (IEN) m/z : 222,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,52 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, CDCl₃) δ ppm -65,71 (s, 3F).

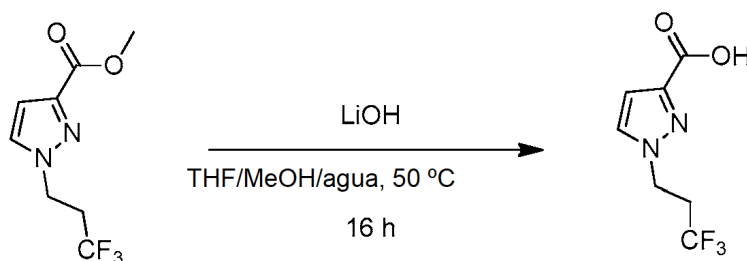
El Intermedio 10A (0,257 g, rendimiento del 29 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~40 % de EtOAc. EM (IEN) m/z : 222,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (ct, $J=10,3$, 7,2 Hz, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, CDCl₃) δ ppm -65,66 (s, 3F).

Intermedio 9:



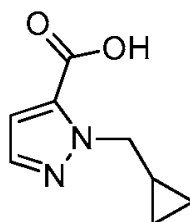
El Intermedio 9A (0,228 g, 1,026 mmol) se disolvió en THF (4,3 ml) y MeOH (0,9 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (3,08 ml, 3,08 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,237 ml, 3,08 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 9 (0,115 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 208,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,47 (s a, 1H), 7,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,83 (ct, $J=11,3$, 6,8 Hz, 2H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -64,15 (s, 3F).

Intermedio 10:

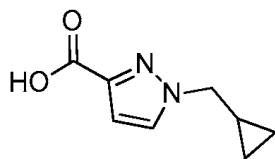


El Intermedio 10A (0,257 g, 1,157 mmol) se disolvió en THF (4,8 ml) y MeOH (1,0 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (3,47 ml, 3,47 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,267 ml, 3,47 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 10 (0,173 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 208,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,67 (s a, 1H), 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,91 (ct, $J=11,2$, 6,9 Hz, 2H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -64,10 (s, 3F).

Intermedio 11: ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

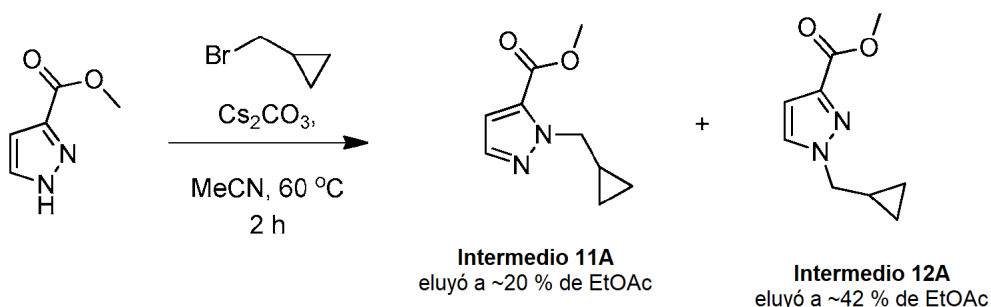


Intermedio 12: ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Intermedio 11 A: 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Intermedio 12A: 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

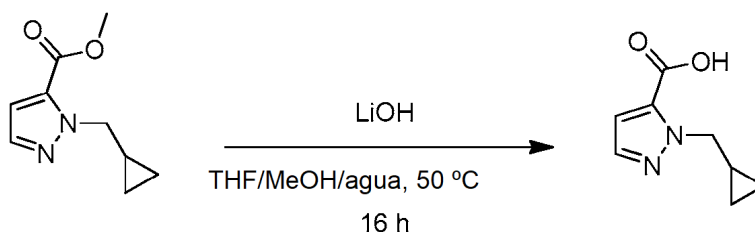


Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 3,96 mmol) en MeCN seco (30 ml), después se añadió (bromometil)ciclopropano (0,461 ml, 4,76 mmol), seguido de carbonato de cesio (1,94 g, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Después, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 0-55 %/Hex) que proporcionó dos productos.

El Intermedio 11A (0,197 g, rendimiento del 28 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~20 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 180,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,44-1,31 (m, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H).

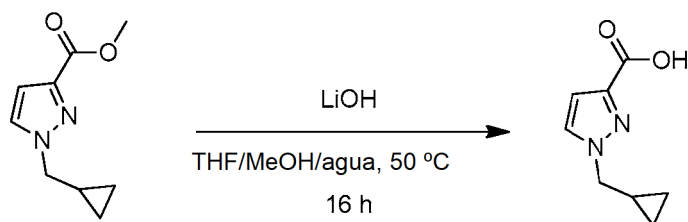
El Intermedio 12A (0,415 g, rendimiento del 58 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~42 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 180,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,32 (quint, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 0,71-0,64 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H).

Intermedio 11:



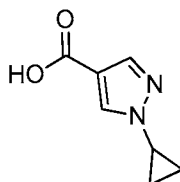
El Intermedio 11A (0,197 g, 1,093 mmol) se disolvió en THF (4,6 ml) y MeOH (0,9 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (3,28 ml, 3,28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,25 ml, 3,3 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 11 (118 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 167,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,30 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,32-1,19 (m, 1H), 0,50-0,41 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 2H).

Intermedio 12:



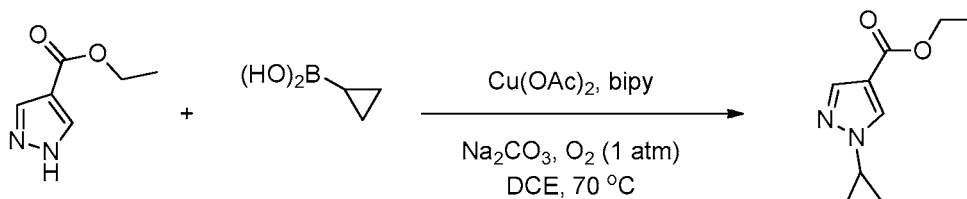
El Intermedio 12A (0,415 g, 2,30 mmol) se disolvió en THF (9,6 ml) y MeOH (1,92 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (6,91 ml, 6,91 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,532 ml, 6,91 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 12 (270 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 167,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,55 (s a, 1H), 7,85 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,38-1,15 (m, 1H), 0,62-0,47 (m, 2H), 0,44-0,30 (m, 2H).

10 Intermedio 13: ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 13A: 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

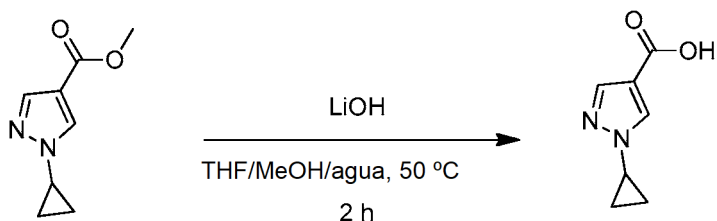
15



Se disolvió 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,500 g, 3,57 mmol) en DCE (25 ml), después se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,613 g, 7,14 mmol) y carbonato sódico (0,756 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, y después se añadió una mezcla de 2,2'-bipiridina (0,557 g, 3,57 mmol) y acetato de cobre (II) (0,648 g, 3,57 mmol) a la mezcla de reacción en un lote. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en atmósfera de oxígeno (1 atm) durante 24 h. Se añadió una solución ac. saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se combinó, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 0 a 65 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 13A (0,460 g, rendimiento del 72 %) como un jarabe incoloro. EM (IEN) m/z: 181,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,28 (c, J =7,0 Hz, 2H), 3,62 (tt, J=7,4, 3,9 Hz, 1H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H).

Intermedio 13:

30

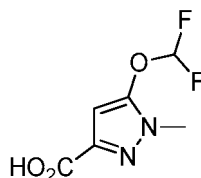


El Intermedio 13A (0,460 g, 2,77 mmol) se disolvió en THF (11,5 ml) y MeOH (2,3 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (8,30 ml, 8,30 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,64 ml, 8,3 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 13 (0,307 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

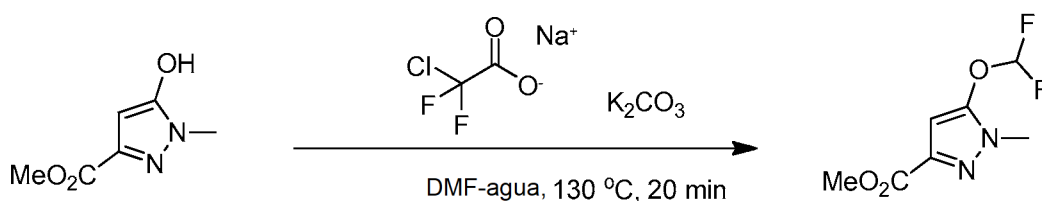
35

EM (IEN) m/z: 152,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,28 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,79 (tt, J=7,4, 3,8 Hz, 1H), 1,13-1,05 (m, 2H), 1,02-0,88 (m, 2H).

Intermedio 14: ácido 5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

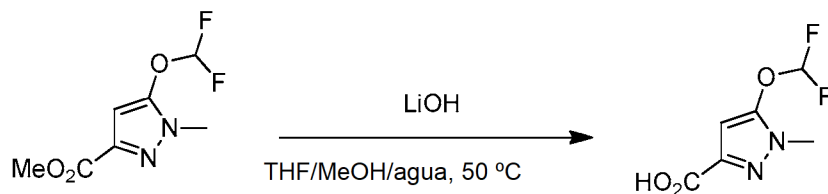


Intermedio 14A: 5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



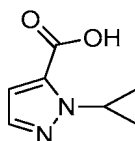
Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (*J. Med. Chem.*, 54:8174 (2011)) (0,35 g, 2,24 mmol), K₂CO₃ (0,62 g, 4,48 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (0,684 g, 4,48 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-80 %/Hex) para dar el Intermedio 14A (0,373 g, rendimiento del 81 %) como un jarabe incoloro. EM (IEN) m/z: 207,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,44 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J=72,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -84,02 (s, 2F).

Intermedio 14: ácido 5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

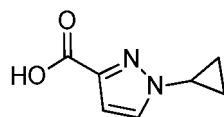


El Intermedio 14A (0,373 g, 1,81 mmol) se disolvió en THF (7,5 ml) y MeOH (1,5 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (5,43 ml, 5,43 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,42 ml, 5,4 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 14 (0,230 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 192,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (t, J=70,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,74 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -84,72 (s, 2F).

Intermedio 15: ácido 1-(ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxílico

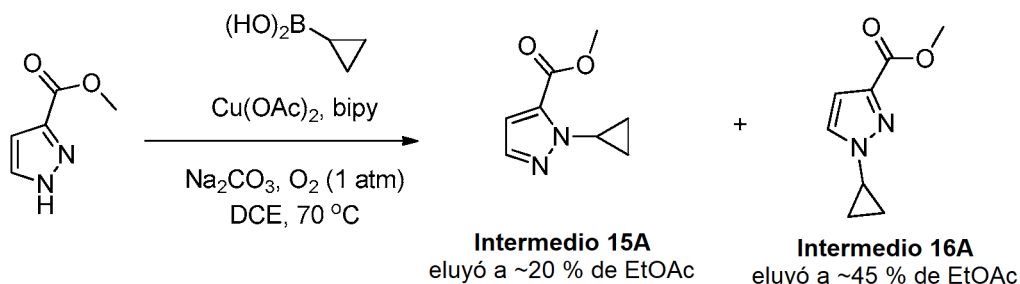


Intermedio 16: ácido 1-(ciclopropil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Intermedio 15A: 1-(ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

5 Intermedio 16A: 1-(ciclopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

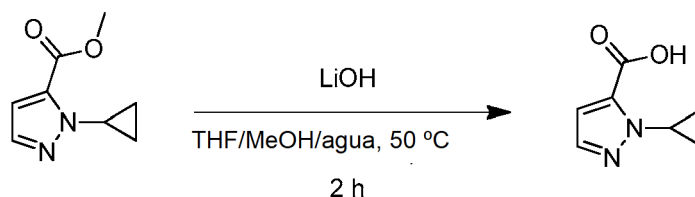


10 Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 3,96 mmol) en DCE (25 ml), después se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,681 g, 7,93 mmol) y carbonato sódico (0,840 g, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, y después se añadió una mezcla de 2,2'-bipiridina (0,619 g, 3,96 mmol) y acetato de cobre (II) (0,720 g, 3,96 mmol) en un lote. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en atmósfera de oxígeno (1 atm) durante 2 d. Se añadió una solución ac. saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 0-15 65 %/Hex) que proporcionó dos productos.

20 El Intermedio 15A (0,119 g, rendimiento del 18 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~20 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 167,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,40 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H).

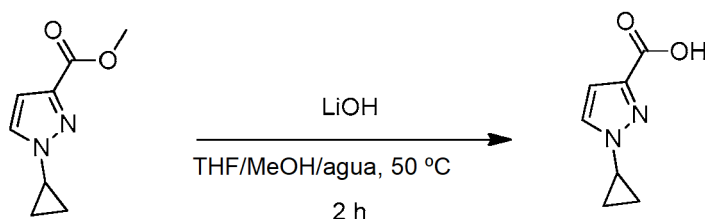
El Intermedio 16A (0,371 g, rendimiento del 56 %) como un jarabe incoloro eluyó a ~45 % de EtOAc. EM (IEN) m/z: 167,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,74 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (tt, J=7,4, 3,9 Hz, 1H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H).

25 Intermedio 15:



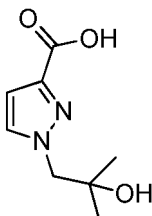
30 El Intermedio 15A (0,119 g, 0,716 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y MeOH (0,6 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (2,15 ml, 2,15 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,166 ml, 2,15 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 15 (0,064 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 152,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,31 (s a, 1H), 7,45 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,40 (tt, J=7,5, 3,9 Hz, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 2H).

35 Intermedio 16:

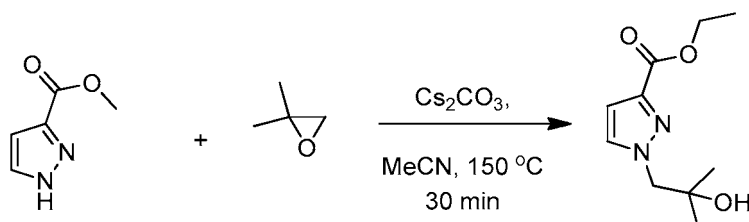


El Intermedio 16A (0,371 g, 2,23 mmol) se disolvió en THF (9,3 ml) y MeOH (1,9 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (6,7 ml, 6,7 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,516 ml, 6,70 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 16 (0,215 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 152,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,59 (s a, 1H), 7,87 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 3,82 (tt, J=7,5, 3,8 Hz, 1H), 1,11-1,05 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 2H).

10 Intermedio 17: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-carboxílico

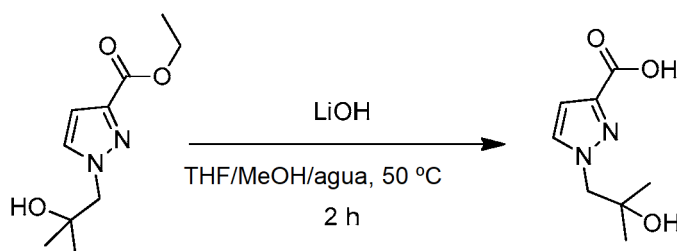


15 Intermedio 17A: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 3,96 mmol) en MeCN seco (12 ml), después se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,531 ml, 5,95 mmol), seguido de carbonato de cesio (1,94 g, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C con irradiación con microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (la transesterificación ocurrió después de la adición de EtOAc). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 20-100 %/Hex) proporcionando el Intermedio 17A (0,305 g, rendimiento del 36 %) como un jarabe incoloro. EM (IEN) m/z: 213,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,40 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,77 (s, 1H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H).

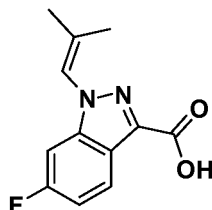
Intermedio 17:



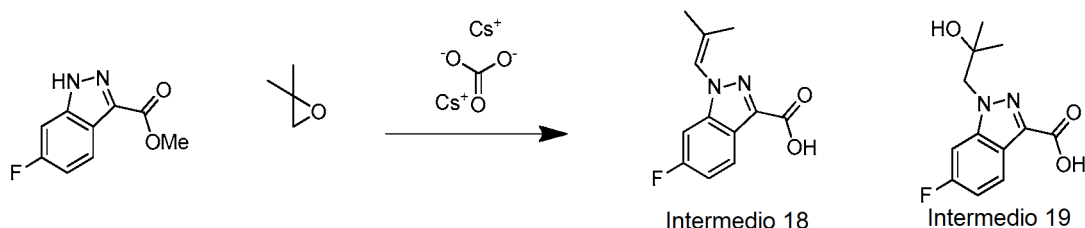
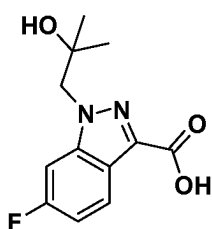
El Intermedio 17A (0,305 g, 1,44 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y MeOH (1,2 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (4,31 ml, 4,31 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,332 ml, 4,31 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 17 (0,239 g, rendimiento del 90 %) como un jarabe incoloro, que se solidificó

después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z : 184,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).

Intermedio 18: ácido 6-fluoro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 19: ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxílico

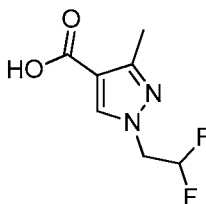


A un vial que contenía 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,03 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,458 ml, 5,15 mmol) y Cs₂CO₃ (403 mg, 1,236 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con MeOH/DCM). Se recogieron dos fracciones: 1ª fracción: 5 % de MeOH; 2ª fracción: 8 % de MeOH.

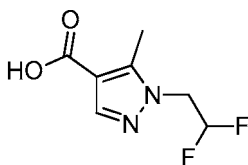
La 1ª fracción proporcionó el Intermedio 18 (26 mg, 11 %). EM (IEN) 235,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s a, 1H), 8,05 (dd, $J=9,1$; 5,5 Hz, 1H), 7,55 (dt, $J=9,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,21 (td, $J=9,3$, 2,3 Hz, 1H), 1,93 (d, $J=1,1$ Hz, 3H), 1,79 (d, $J=1,4$ Hz, 3H).

La 2ª fracción proporcionó el Intermedio 19 (90 mg, 36 %). EM (IEN) 253,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,10 (dd, $J=9,0$, 5,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=9,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (td, $J=9,1$, 2,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

Intermedio 20: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

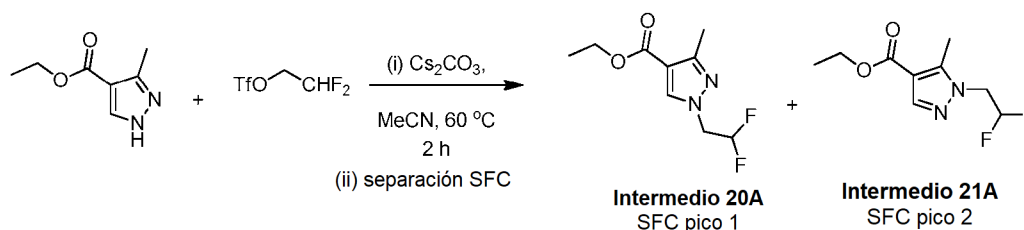


Intermedio 21: ácido 1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 20A: 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Intermedio 21 A: 1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



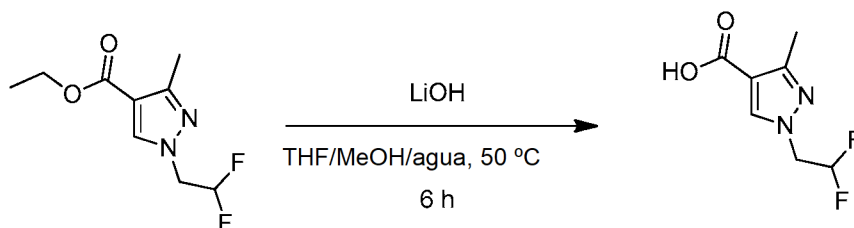
10 Se disolvió 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,300 g, 1,95 mmol) en MeCN seco (15 ml), después se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (0,311 ml, 2,34 mmol), seguido de carbonato de cesio (0,951 g, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Después, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se purificó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar dos productos.

15 El Intermedio 20A (0,056 g, rendimiento del 13 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) 219,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (s, 1H), 6,29-5,90 (m, 1H), 4,38 (td, J=13,4, 4,4 Hz, 2H), 4,28 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,34 (t, J=72 Hz, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -122,64 (s, 2F).

20 El Intermedio 21A (0,032 g, rendimiento del 7 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) 219,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 (s, 1H), 6,29-5,91 (m, 1H), 4,41 (td, J= 13,2, 4,4 Hz, 2H), 4,30 (c, J=7,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -122,36 (s, 2F).

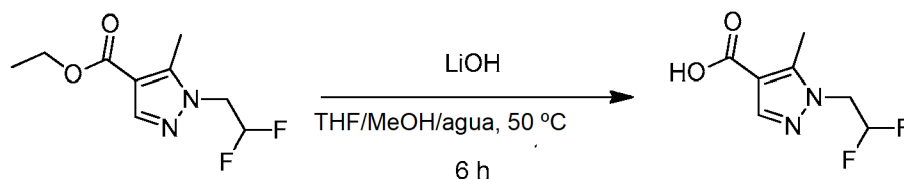
Intermedio 20:

25



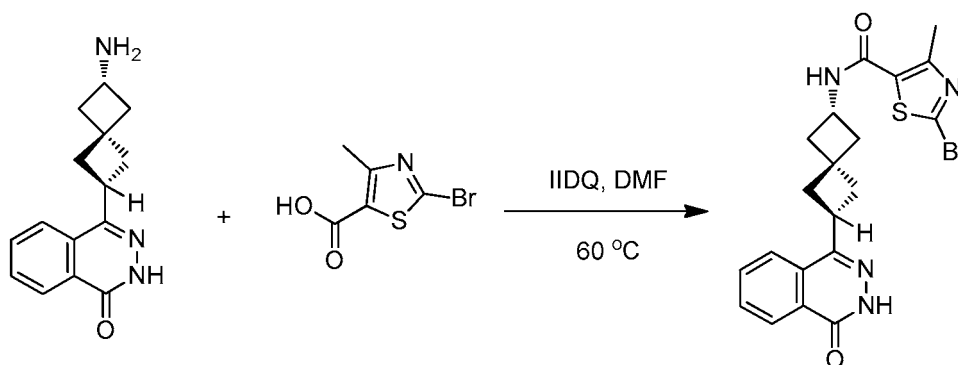
30 El Intermedio 20A (0,056 g, 0,257 mmol) se disolvió en THF (2,6 ml) y MeOH (2,6 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (0,77 ml, 0,77 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,059 ml, 0,77 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 20 (31,5 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 190,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,56-6,12 (m, 1H), 4,57 (td, J=15,0, 3,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -122,94 (s, 2F).

35 Intermedio 21:



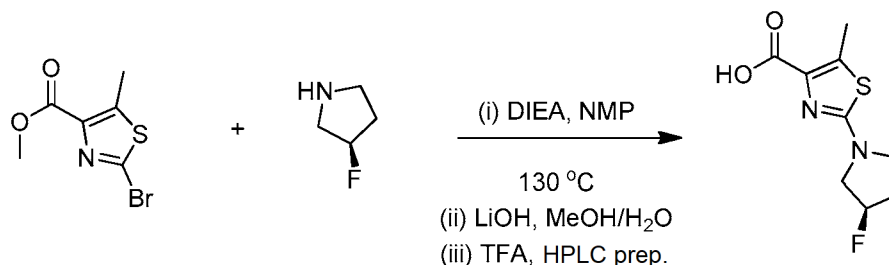
El Intermedio 21A (0,032 g, 0,147 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml), después se añadió LiOH (1 M en agua) (0,44 ml, 0,44 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (0,034 ml, 0,440 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO/MeOH/agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 21 (19,2 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 190,9 (M+H)⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,58-6,19 (m, 1H), 4,62 (td, J=15,2, 3,7 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -122,32 (s, 2F).

Intermedio 22: 2-bromo-4-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-5-carboxamida



El Intermedio 22, TFA (128 mg, 0,347 mmol) y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (77 mg, 0,347 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (5 ml). Después, se añadió 1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolin-carboxilato de isobutilo (0,103 ml, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadieron ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico adicional (77 mg, 0,35 mmol) y 1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolin-carboxilato de isobutilo (0,103 ml, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DMSO/MeOH/TFA y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 22 (30 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 458,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,47 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H).

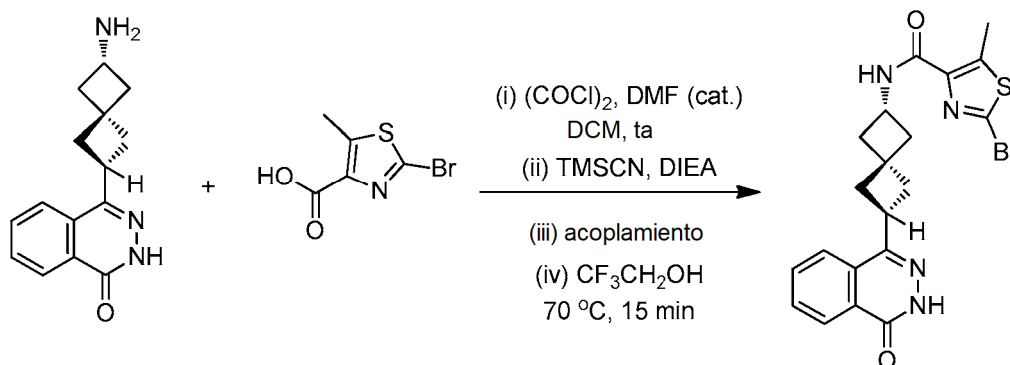
Intermedio 23: Se pusieron ácido (R)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-5-metiltiazol-4-carboxílico, TFA 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (188 mg, 0,796 mmol) y (R)-3-fluoropirrolidina, HCl (250 mg, 1,99 mmol) en un vial de presión.



Después, se añadieron NMP (3,0 ml) y DIEA (0,695 ml, 3,98 mmol). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante un adicional de 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3x50 ml) y salmuera (1x50 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (7,5 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (2,39 ml, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA (0,184 ml, 2,39 mmol), el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para

proporcionar el Intermedio 23 (80 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido hidrosκόpico de color blanco. EM (IEN) m/z : 231,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,54-5,35 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34-2,11 (m, 2H).

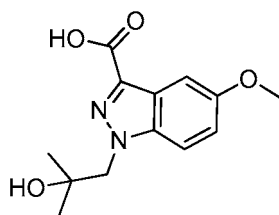
5 Intermedio 24: 2-bromo-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida



10 Se suspendió ácido 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxílico (118 mg, 0,532 mmol) en DCM anhidro (5 ml) y se añadió una gota de DMF. Después, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0,725 ml, 1,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta (se observó burbujeo; la mezcla se volvió homogénea). Después, se retiró el DCM a presión reducida y el cloruro de ácido obtenido (jarabe de color pardo) se usó en la etapa posterior. En un matraz independiente, a una suspensión del Intermedio 2, HCl (141 mg, 0,483 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron DIEA (0,084 ml, 0,483 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,644 ml, 4,83 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 15 10 min, y después se trató con una solución de cloruro de ácido obtenido como se ha descrito anteriormente en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, después se añadió trifluoroetanol (10 ml). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 0-100 %/Hex) proporcionando el Intermedio 24 (86 mg, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 459,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,91 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 7,8; 1,0 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,47 (sext, J = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (quint., J = 8,5 Hz, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,63-2,34 (m, 5H), 2,17 (dd, J = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

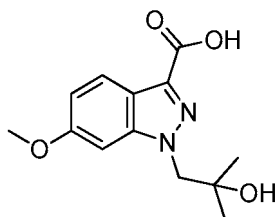
Los intermedios 25-28 se preparó de una manera similar a la preparación del intermedio 17, partiendo de los derivados heterocíclicos respectivos (indazol, indol, azaindazol, etc.).

25 Intermedio 25: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico



30 EM (IEN) m/z : 265,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,2; 2,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

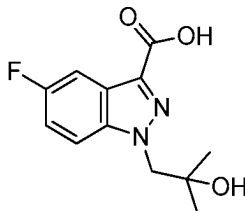
Intermedio 26: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico



35 EM (IEN) m/z : 265 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H),

6,89 (dd, $J=8,9$; 2,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

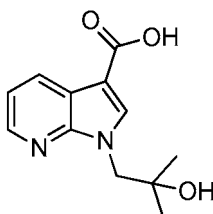
Intermedio 27: ácido 5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxílico



5

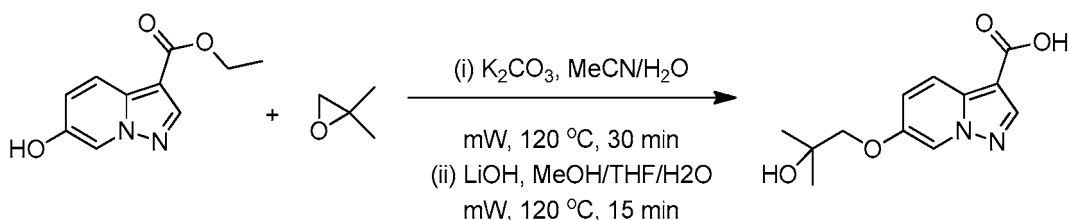
EM (IEN) m/z : 253,1 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,77-7,68 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 1,30-1,21 (m, 6H).

10 Intermedio 28: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico



15 EM (IEN) m/z : 235,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,47 (dd, $J=7,9$, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=7,9$, 4,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

Intermedio 29: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



20

Se suspendió 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0,250 g, 1,21 mmol) en MeCN (10 ml), después se añadieron 2,2-dimetiloxirano (1,62 ml, 18,2 mmol), K_2CO_3 (0,67 g, 4,85 mmol) y agua (0,667 ml). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (4,5 ml)/THF (4,5 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (3,64 ml, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 29 (0,185 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 251,0. ($M+H$)⁺; RMN ¹H (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).

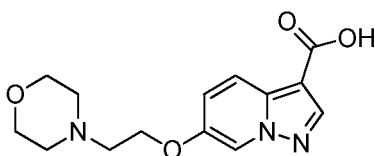
25

30

Los intermedios descritos a continuación y pertenecientes a la Tabla 6 (Intermedio 30-31, y así sucesivamente) se describieron en Sol. Int. PCT (2014), documento WO 2014113620 A2 20140724.

Intermedio 30: ácido 6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico

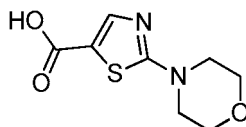
35



EM (IEN) m/z : 292,3. ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,38 (dd, $J=2,2$, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09

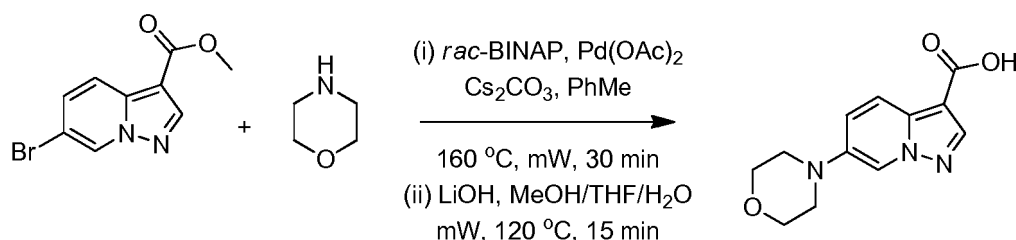
(dd, $J=9,7$, 0,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=9,7$, 2,2 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 3,97 (s a, 4H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,61-3,35 (m, 4H).

Intermedio 31: ácido 2-morfolinotiazol-5-carboxílico



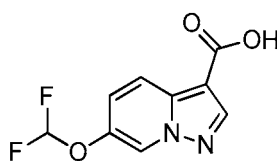
EM (IEN) m/z : 215,0. $(M+H)^+$; RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,82 (s, 1H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 4H).

Intermedio 32: ácido 6-morfolinopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

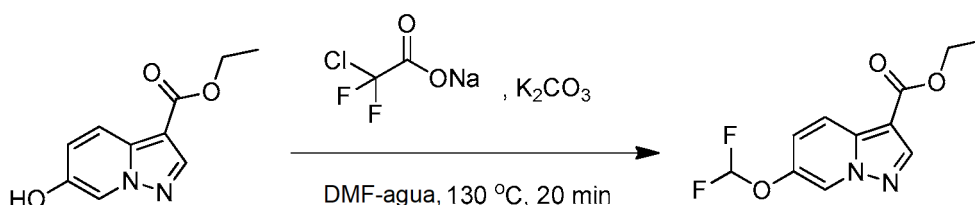


- 15 Se pusieron 6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,392 mmol), acetato de paladio (II) (5,3 mg, 0,024 mmol), BINAP (0,022 g, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (0,192 g, 0,588 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), después se añadieron tolueno (2 ml) y morfolina (0,044 ml, 0,510 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó a 160 °C con irradiación con microondas durante 30 min. Cantidad adicional de acetato de paladio (II) (5,3 mg, 0,024 mmol). Se añadieron BINAP (0,022 g, 0,035 mmol) y morfolina (0,044 ml, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a 160 °C.
- 20 El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido 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 con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se acidificó con TFA, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 32 (0,023 g, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 248,0. $(M+H)^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,29 (s a, 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).
- 25

Intermedio 33: ácido 6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



Intermedio 33A: 6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

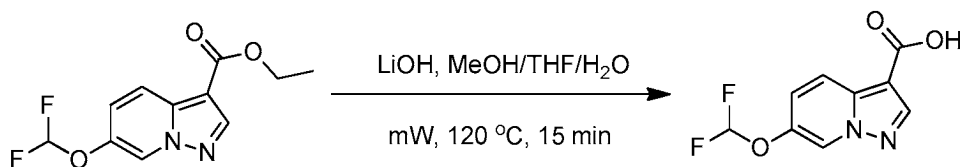


- 35 Se disolvieron 6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,485 mmol), K_2CO_3 (0,134 g, 0,970 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (0,148 g, 0,97 mmol) en DMF (2,2 ml) y agua (0,22 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 20 min (PRECAUCIÓN: se observó desprendimiento de gas; uso de sistema abierto). La reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x25 ml) y salmuera (1x25 ml) y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, EtOAc al 0-40 %/Hex) proporcionando el Intermedio 33A (74 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 257,0. $(M+H)^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,03 (d, $J=1,7$ Hz,
- 40

1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (dd, $J=9,6$, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (t, $J=73,3$ Hz, 1H), 4,31 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{19}F : (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -82,68 (s, 2F).

Intermedio 33:

5

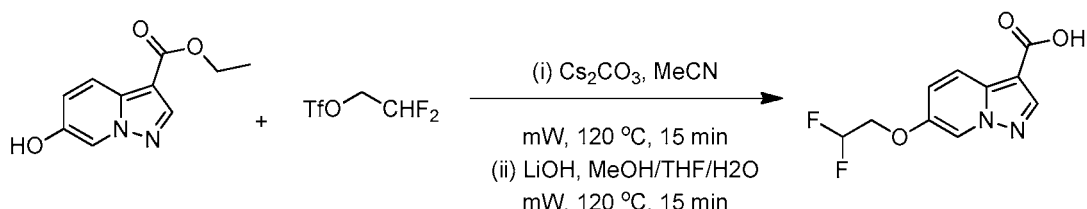


El Intermedio 33A (0,050 g, 0,195 mmol) se disolvió en MeOH (1,5 ml)/THF (1,5 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (0,585 ml, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 150 °C durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 33 (0,035 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 257,0 ($M+H$) $^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=9,5$; 2,1 Hz, 1H), 7,28 (t, $J=73,2$ Hz, 1H); RMN ^{19}F : (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -82,58 (s, 2F).

10

Intermedio 34: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

15



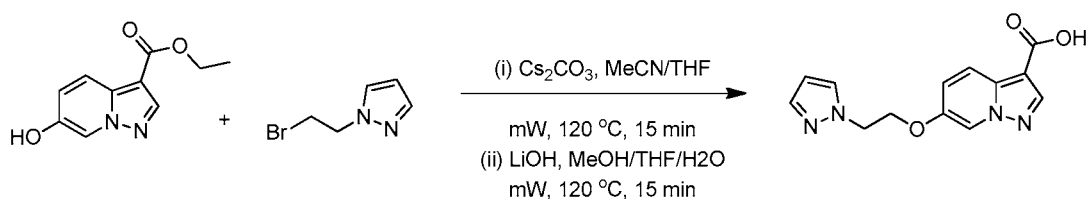
Se suspendió 6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,388 mmol) en MeCN (3,0 ml), después se añadieron 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (0,062 ml, 0,466 mmol) y carbonato de cesio (0,379 g, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml)/THF (1,5 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (1,94 ml, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas at 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA. Se añadió DMF y la solución obtenida se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 34 (0,064 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 243,0 ($M+H$) $^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,41 (s, 1H), 8,72 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=9,6$, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (tt, $J=54,3$, 3,5 Hz, 1H), 4,44 (td, $J=14,6$, 3,4 Hz, 2H); RMN ^{19}F : (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -125,92 (s, 2F).

20

25

Intermedio 35: ácido 6-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

30



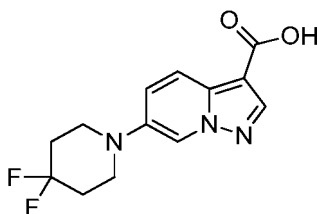
Se disolvió 6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,121 mmol) en MeCN (1,00 ml)/THF (1,000 ml), después, se añadieron 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (0,023 g, 0,133 mmol) y carbonato de cesio (0,079 g, 0,242 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (0,364 ml, 0,364 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas at 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA. Se añadió DMF y la solución obtenida se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 35 (0,018 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) m/z : 272,9 ($M+H$) $^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=9,6$, 2,2 Hz, 1H), 6,25 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H).

35

40

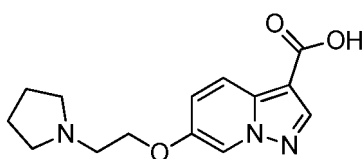
Intermedio 36: ácido 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

45



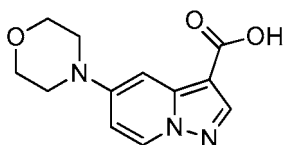
El Intermedio 36 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 282,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (s, 1H), 8,35 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=9,8$, 2,1 Hz, 1H), 3,33 (s a, 4H), 2,18-2,06 (m, 4H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -95,96 (s a, 2F).

Intermedio 37: ácido 6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



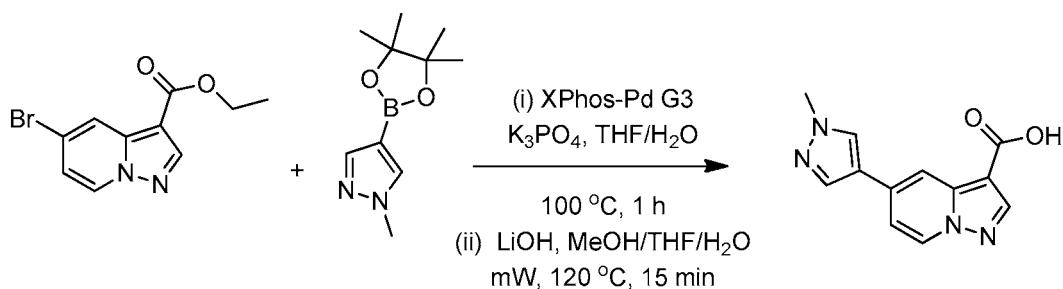
El Intermedio 37 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 35 empleando el haluro/triflato de alquilo apropiado. EM (IEN) m/z : 276,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,96 (s a, 1H), 8,78 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=9,6$; 2,2 Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,71 (d a, $J=4,1$ Hz, 2H), 2,16-2,03 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 4H).

Intermedio 38: ácido 5-morfolinopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



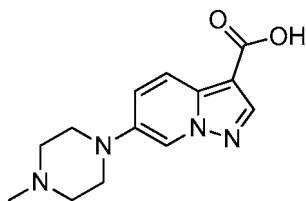
El Intermedio 38 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 248,0 ($M+H$)⁺.

Intermedio 39: ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



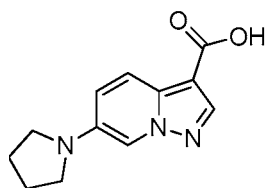
Se pusieron 5-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,372 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,101 g, 0,483 mmol) y XPhos-Pd G3 (7,9 mg, 9,3 μ mol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), después se añadieron THF (2 ml) y fosfato potásico tribásico (0,5 M ac.) (1,12 ml, 0,557 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en MeOH (1,0 ml)/THF (1,0 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (1,12 ml, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se acidificó con TFA, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 39 (0,055 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 243,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,81 (dd, $J=7,2$, 0,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=7,3$, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Intermedio 40: ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



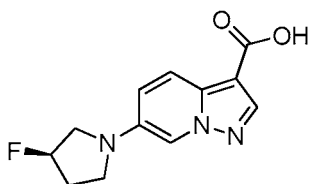
El Intermedio 40 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 261,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,81 (s a, 1H), 8,41 (d, J =1,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,8; 2,1 Hz, 1H), 3,84 (d a, J = 12,9 Hz, 2H), 3,54 (d a, J =11,8 Hz, 2H), 3,21 (d a, J =9,4 Hz, 2H), 3,03 (t a, J =12,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H).

Intermedio 41: ácido 6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



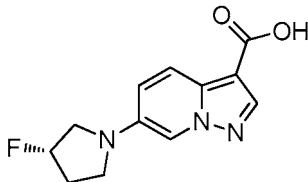
El Intermedio 41 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 232,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,15 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, J =1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J =9,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J =9,6, 2,2 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 1,98 (dt, J =6,6, 3,3 Hz, 4H).

Intermedio 42: ácido (*R*)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



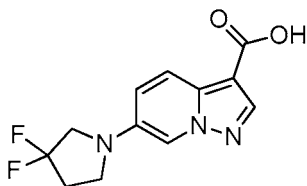
El Intermedio 42 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 250,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,18 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,5; 2,1 Hz, 1H), 5,57-5,40 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 172,81 (s, 1F).

Intermedio 43: ácido (*S*)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



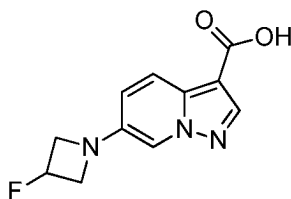
El Intermedio 43 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z : 250,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,5; 2,1 Hz, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,33-2,14 (m, 2H). RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -173,02 (s, 1F).

Intermedio 44: ácido 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



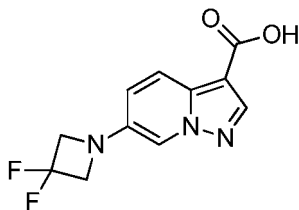
El Intermedio 44 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z: 268,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,24 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (t, J=13,3 Hz, 2H), 3,53 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -96,75 (s, 2F).

Intermedio 45: ácido 6-(3-fluoroazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



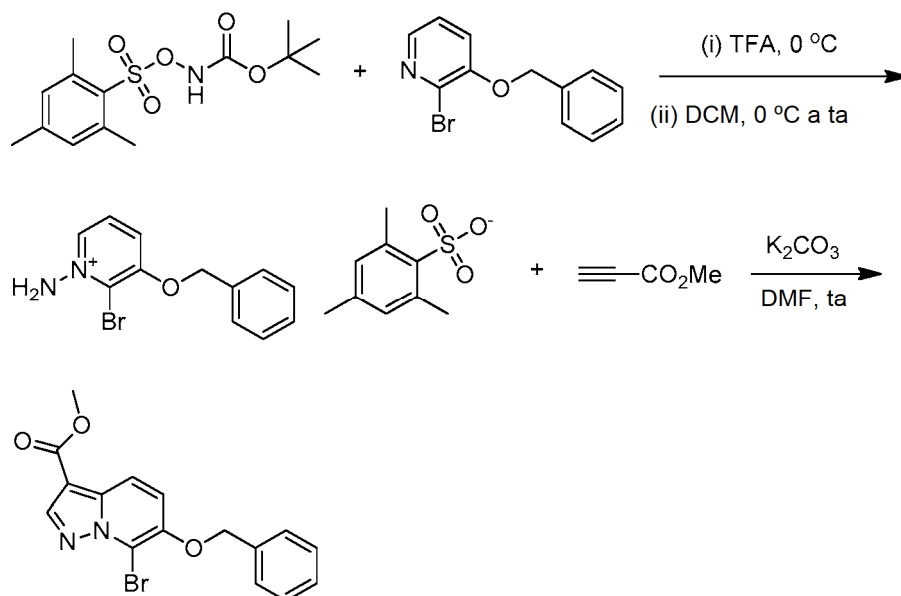
El Intermedio 45 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z: 235,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,25 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,10 (dd, J=9,4, 2,2 Hz, 1H), 5,60-5,40 (m, 1H), 4,21 (dddd, J=20,5, 9,4, 5,6, 1,1 Hz, 2H), 3,95 (dddd, J=24,0, 9,3, 3,3, 1,1 Hz, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -179,34 (s, 1F).

Intermedio 46: ácido 6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



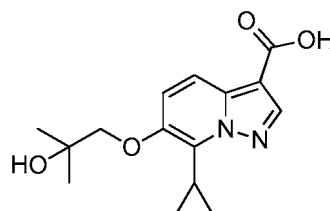
El Intermedio 46 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 32 empleando la amina apropiada. EM (IEN) m/z: 253,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (t, J=12,2 Hz, 4H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -98,56 (s, 2F).

Intermedio 47: 6-(benciloxi)-7-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

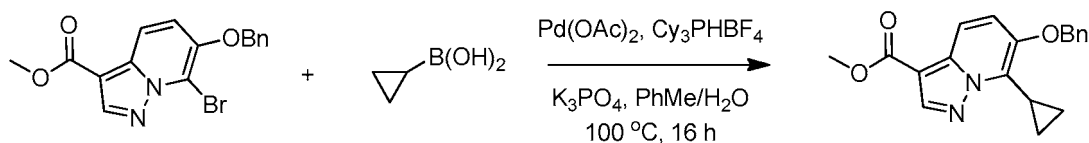


Se puso TFA (30 ml) en el matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en Ar. Después, se añadió en porciones (mesitilsulfonyl)oxycarbamato de *tert*-butilo (6,34 g, 20,00 mmol) durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h en Ar. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml), produciendo un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (150 ml), el sólido se retiró por filtración y se lavó con agua fría hasta pH~7,0. El sólido obtenido se disolvió en DCM (75,0 ml), y se agitó con Na₂SO₄ a 0 °C durante 15 min para retirar agua. A continuación, se retiró Na₂SO₄ por filtración, y la solución de DCM se añadió a una solución enfriada (baño de hielo) de 3-(benziloxy)-2-bromopiridina (4,41 g, 16,1 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (100 ml), después se añadieron propiolato de metilo (2,86 ml, 32,1 mmol) y K₂CO₃ (6,66 g, 48,2 mmol) secuencialmente. La suspensión obtenida se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (3x250 ml) y salmuera (1x250 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 47 (0,88 g, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 260,8 (M+H)⁺; RMN ¹H (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).

Intermedio 48: ácido 7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



Intermedio 48A: 6-(benziloxy)-7-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

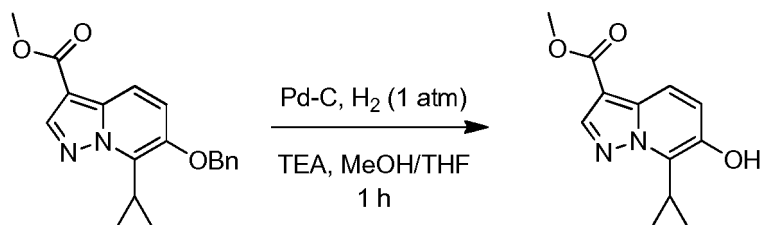


El Intermedio 47 (350 mg, 0,969 mmol), ácido ciclopropilborónico (333 mg, 3,88 mmol), acetato de paladio (II) (10,98 mg, 0,048 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (35,7 mg, 0,097 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (617 mg, 2,91 mmol) se pusieron en un vial de presión y la mezcla se desgasificó (3x Ar/vacío). Después, se añadieron PhMe (10,0 ml) y agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. A continuación, el vial se tapó, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó

por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 48A (279 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 323,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (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).

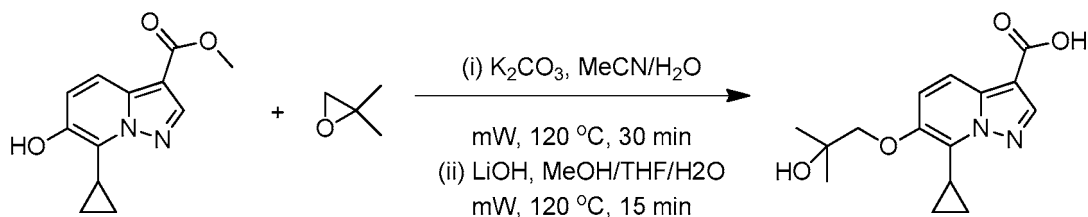
5

Intermedio 48B: 7-ciclopropil-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



- 10 El Intermedio 48A (150 mg, 0,465 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) y se añadió TEA (0,324 ml, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar). Después se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso) (49,5 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó en una atmósfera de dihidrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. Se retiró por filtración Pd-C usando un filtro de membrana y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio 48B (103 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 EM (IEN) m/z : 233,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,74 (s a, 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).

Intermedio 48:

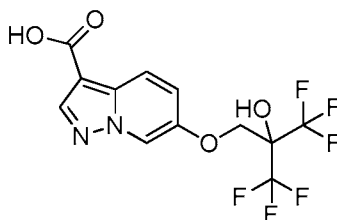


20

El Intermedio 48B (0,050 g, 0,215 mmol) se suspendió en MeCN (2,0 ml), después, 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 con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (0,646 ml, 0,646 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 48 (0,037 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 291,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (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).

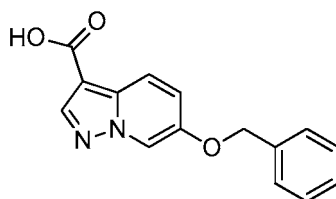
30

Intermedio 49: ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



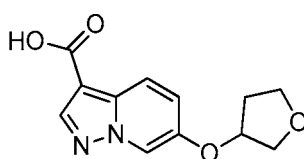
- 35 El Intermedio 49 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 29 empleando el oxirano apropiado. EM (IEN) m/z : 359,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s a, 1H), 8,81 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=9,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -74,51 (s, 3F).

- 40 Intermedio 50: ácido 6-(benciloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



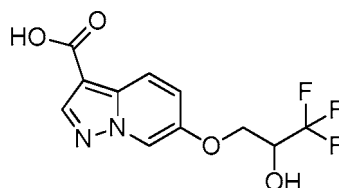
El Intermedio 50 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 35 empleando el haluro/triflato/metanosulfonato de alquilo/bencilo. EM (IEN) m/z : 269,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (s, 1H), 8,66 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 1H), 5,20 (s, 2H).

Intermedio 51: ácido 6-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



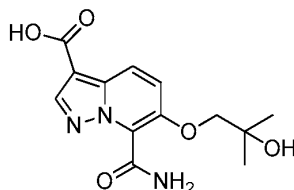
El Intermedio 51 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 35 empleando el haluro/triflato/metanosulfonato de alquilo/bencilo. EM (IEN) m/z : 249,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,36 (s a, 1H), 8,58 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=9,6$; 2,2 Hz, 1H), 5,12 (ddt, $J=6,1$, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,77 (td, $J=8,4$, 4,4 Hz, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H).

Intermedio 52: ácido 6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

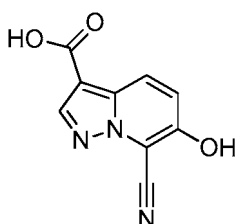


El Intermedio 52 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 35 empleando el haluro/triflato/metanosulfonato de alquilo/bencilo. EM (IEN) m/z : 291,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (s a, 1H), 8,69 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=9,6$, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d a, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,30 (dd, $J=10,7$, 3,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, $J=10,6$, 6,5 Hz, 1H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -75,93 (s, 3F).

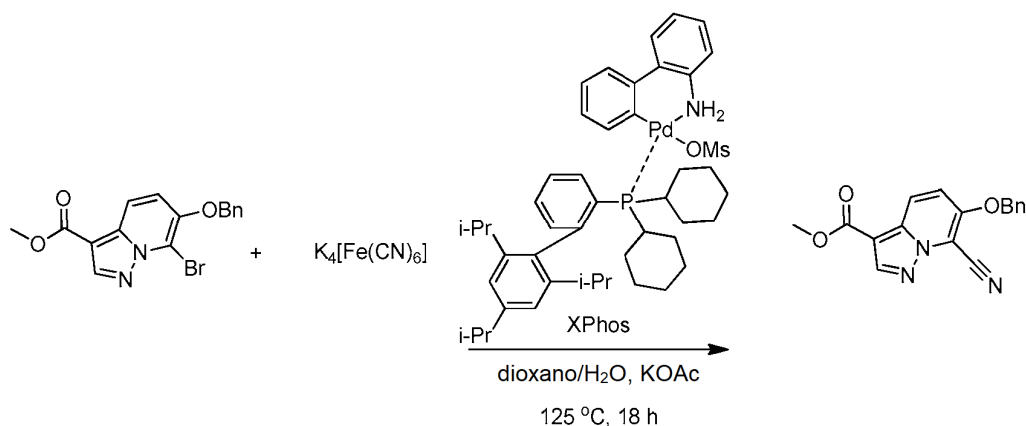
Intermedio 53: ácido 7-carbamoil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



Intermedio 54: ácido 7-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



Intermedio 54A: 6-(benciloxi)-7-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



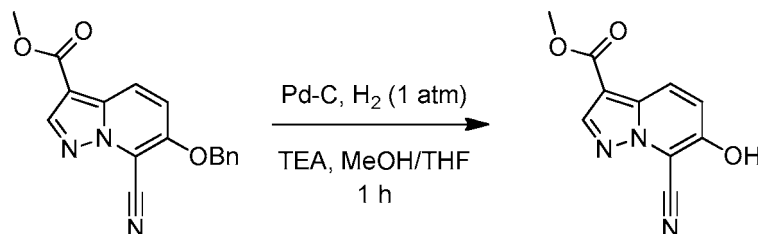
5

Se pusieron el Intermedio 47 (350 mg, 0,969 mmol), ferrocianuro potásico, 3 H₂O (205 mg, 0,485 mmol), XFos (11,6 mg, 0,024 mmol), Pd-XPhos G3 (20,5 mg, 0,024 mmol) en un vial de presión. Después, se añadieron dioxano (10,0 ml) y acetato potásico (0,1 M ac.) (1,21 ml, 0,121 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron cantidades adicionales de XPhos (11,6 mg, 0,024 mmol) y Pd-XPhos G3 (20,5 mg, 0,024 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió CELITE®. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 54A (163 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 308,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

10

15

Intermedio 54B: 7-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermedio 54A (150 mg, 0,488 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) y se añadió TEA (0,34 ml, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar). Después se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso) (51,9 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó en una atmósfera de dihidrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. Se retiró por filtración Pd-C usando un filtro de membrana y el filtrado se concentró para proporcionar un material en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 54B (50 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 218,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

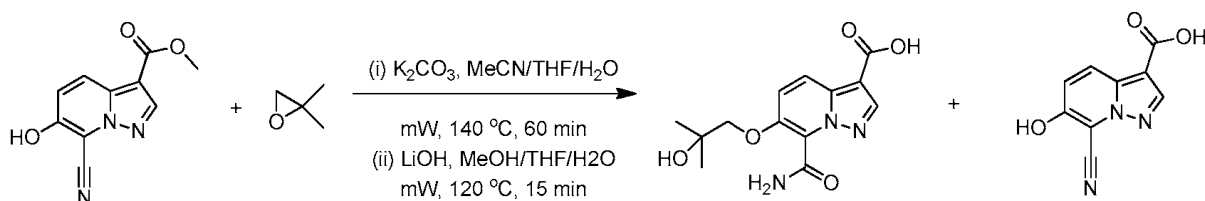
20

25

Intermedio 53: ácido 7-carbamoil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

30

Intermedio 54: ácido 7-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



El Intermedio 54B (0,050 g, 0,230 mmol) se suspendió en MeCN (2,0 ml), después se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,308 ml, 3,45 mmol), K₂CO₃ (0,127 g, 0,921 mmol) y agua (0,133 ml). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadió una cantidad adicional de 2,2-dimetiloxirano (0,308 ml, 3,45 mmol)

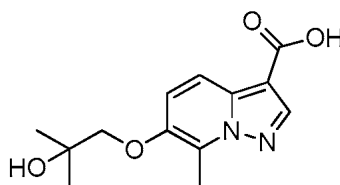
35

junto con THF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 140 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml)/THF (1 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (0,276 ml, 0,276 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 53 y el Intermedio 54.

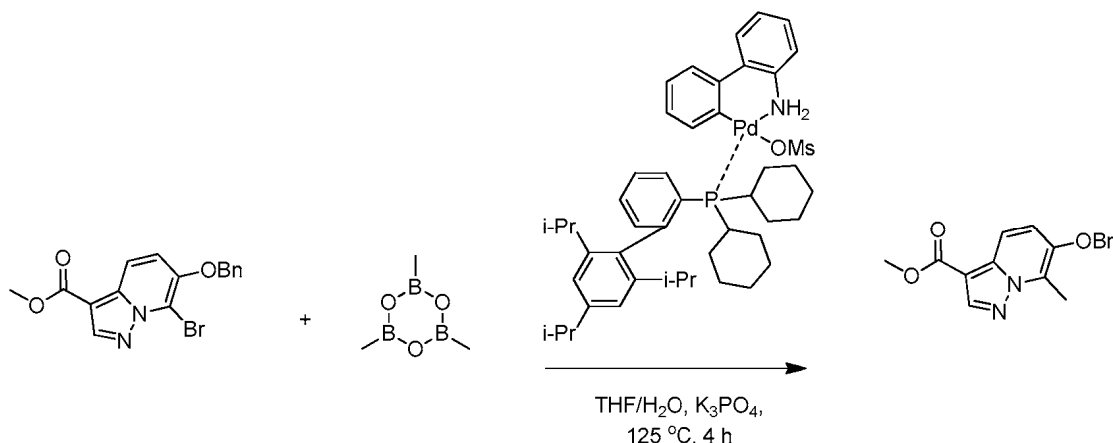
El Intermedio 53 (5 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 294,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

El Intermedio 54 (5 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 204,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (s a, 1H), 12,22 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

Intermedio 55: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

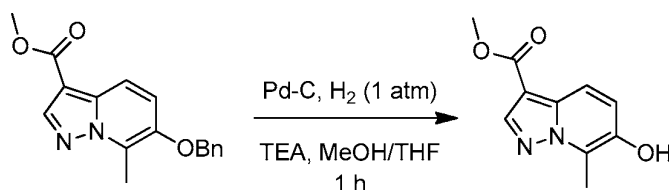


Intermedio 55A: 6-(benciloxi)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermedio 47 (350 mg, 0,969 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,203 ml, 1,45 mmol) y Pd-XPhos G3 (20,5 mg, 0,024 mmol) se pusieron en un vial de presión. Después, se añadieron THF (10 ml) y ácido fosfórico, sal potásica (0,5 M ac.) (3,88 ml, 1,94 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron cantidades adicionales de Pd-XPhos G3 (20,5 mg, 0,024 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,203 ml, 1,45 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó a 125 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió CELITE®. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 55A (166 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 297,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Intermedio 55B: 6-hidroxi-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

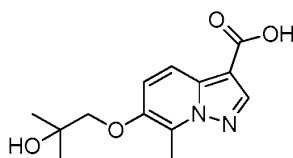


El Intermedio 55A (150 mg, 0,506 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) y se añadió TEA (0,353 ml,

2,53 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar). Después se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso) (53,9 mg, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó en una atmósfera de dihidrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. Se retiró por filtración Pd-C usando un filtro de membrana y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio 55B (90 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 EM (IEN) m/z: 207,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Intermedio 55: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

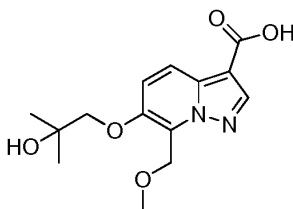


10

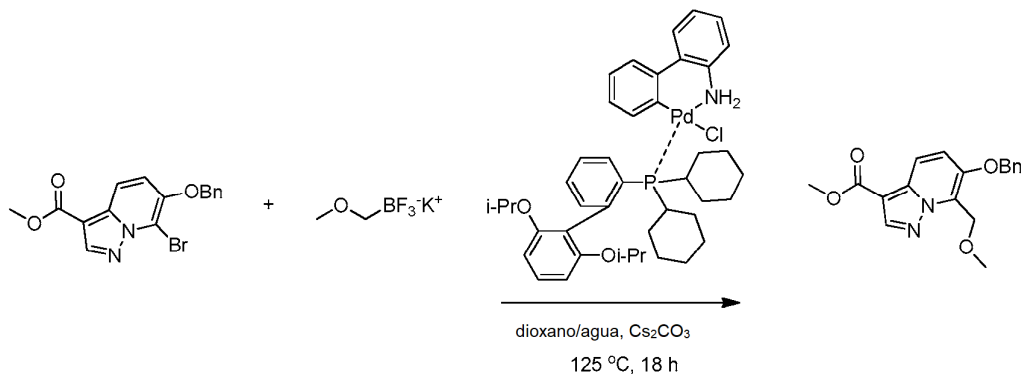
El Intermedio 55 se preparó a partir de Intermedio 55B siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 29 empleando el oxirano apropiado. EM (IEN) m/z: 265,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

15

Intermedio 56: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



20 Intermedio 56A: 6-(benciloxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



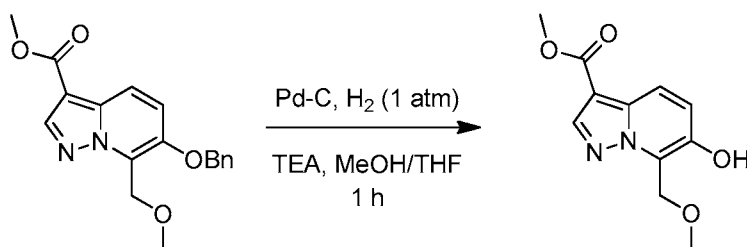
Un vial de presión se cargó con el Intermedio 47 (350 mg, 0,969 mmol), (metoximetil)trifluoroborato potásico (295 mg, 1,94 mmol), RuPhos-Pd G2 (37,6 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2,91 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Después, se añadieron dioxano (10 ml) y agua (1,000 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. EL vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron cantidades adicionales de (metoximetil)trifluoroborato potásico (295 mg, 1,938 mmol), SPhos-Pd G2 (34,7 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), el vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de SPhos-Pd G2 (34,7 mg, 0,048 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió CELITE®. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 56A (61 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 327,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

25

30

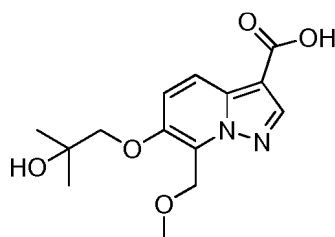
35

Intermedio 56B: 6-hidroxi-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



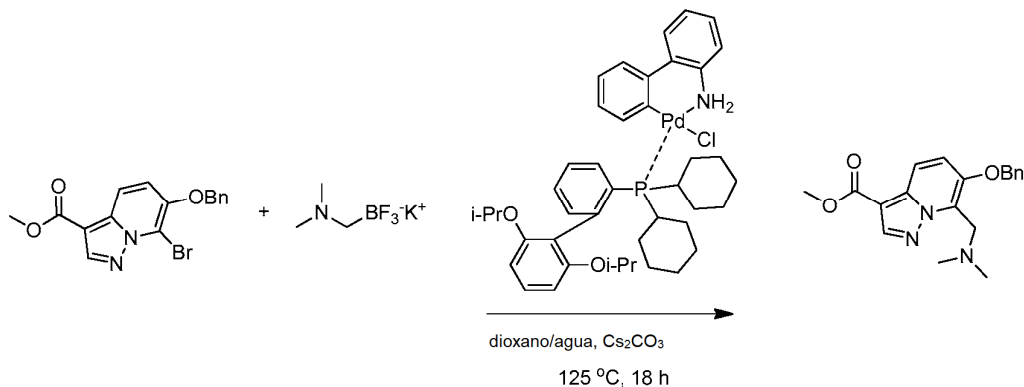
El Intermedio 56A (50 mg, 0,153 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) y se añadió TEA (0,107 ml, 0,766 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar). Después se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso) (16,3 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó en una atmósfera de dihidrógeno (1 atm; globo) durante 1 h. Se retiró por filtración Pd-C usando un filtro de membrana y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio 56B (36 mg, rendimiento del 99 %) en forma de una película incolora. EM (IEN) m/z: 237,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

Intermedio 56: ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



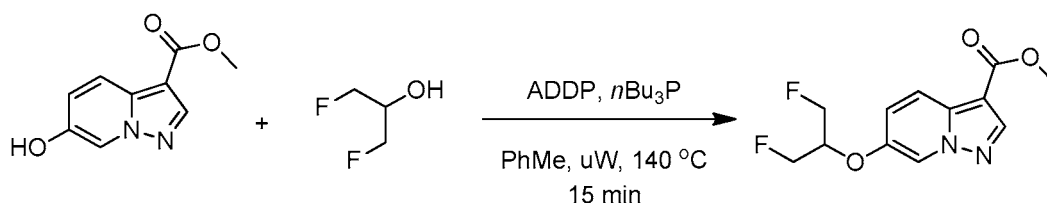
El Intermedio 56 se preparó a partir de Intermedio 56B siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 29 empleando el oxirano apropiado. EM (IEN) m/z: 295,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Intermedio 57: 6-(benciloxi)-7-((dimetilamino)metil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



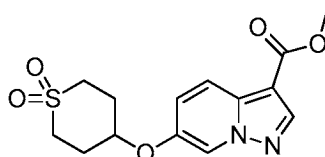
Un vial de presión se cargó con el Intermedio 47 (350 mg, 0,969 mmol), ((dimetilamino)metil)trifluoroborato potásico (320 mg, 1,938 mmol), RuPhos-Pd G2 (37,6 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (947 mg, 2,91 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Después, se añadieron dioxano (10 ml) y agua (1,000 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de RuPhos-Pd G2 (37,6 mg, 0,048 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó (3x Ar/vacío) y se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió CELITE®. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 57 (60 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 340,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,42 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

Intermedio 58: 6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



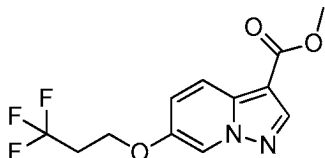
Se pusieron 6-hidroxipirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,520 mmol), 1,3-difluoropropan-2-ol (0,090 ml, 1,04 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,394 g, 1,56 mmol) en un vial de presión. Después, se añadieron PhMe anhidro (5 ml) y tri-*N*-butilfosfina (0,390 ml, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C con irradiación con microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 58 (0,124 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 271,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=9,5$, 2,3 Hz, 1H), 5,11-4,96 (m, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,67 (dd, $J=10,6$, 5,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -231,76 (s, 2F).

Intermedio 59: 6-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)pirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



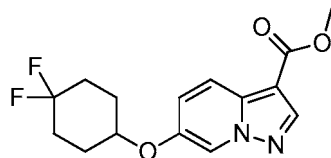
El Intermedio 59 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 325,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,84 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 4,78 (quint., $J=4,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,26 (c, $J=5,4$ Hz, 4H).

Intermedio 60: 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



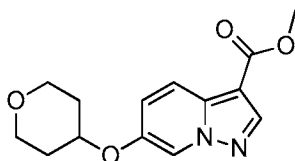
El Intermedio 60 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 289,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=9,6$, 2,2 Hz, 1H), 4,33 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,85 (ct, $J=11,3$, 5,8 Hz, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -63,03 (s, 3F).

Intermedio 61: 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)pirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



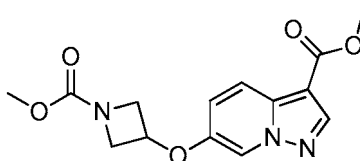
El Intermedio 61 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 311,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=9,6$, 2,2 Hz, 1H), 4,69 (dd a, $J=6,3$, 3,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H).

Intermedio 62: 6-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



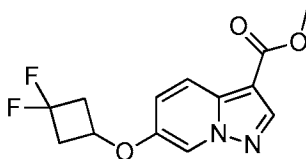
El Intermedio 62 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 277,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,6; 2,2 Hz, 1H), 4,67 (tt, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 1,7, 4,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (ddd, J =11,8, 9,4, 2,8 Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H).

Intermedio 63: 6-((1-(metoxicarbonil)azetidín-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



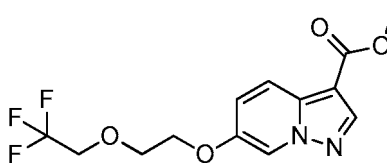
El Intermedio 63 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 306,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (d, J = 7,7Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,6; 2,2 Hz, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

Intermedio 64: 6-(3,3-difluorociclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



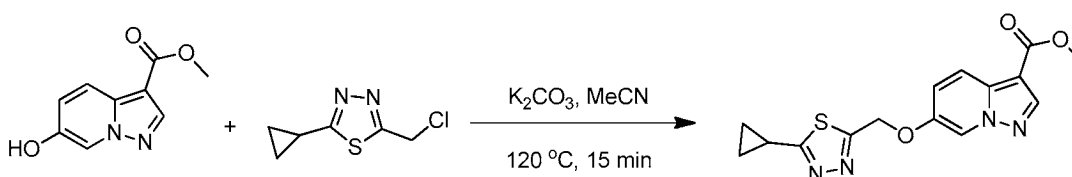
El Intermedio 64 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 283,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (d, J = 1,7Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,6; 2,2 Hz, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -83,24 (s, 1F), -92,94 (s, 1F).

Intermedio 65: 6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



El Intermedio 65 se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 58 empleando el alcohol apropiado. EM (IEN) m/z : 319,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (d, J = 1,7Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,5; 2,3 Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,17 (c, J =9,4 Hz, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -72,89 (s, 3F).

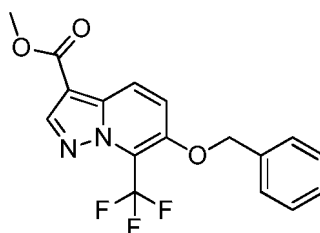
Intermedio 66: 6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



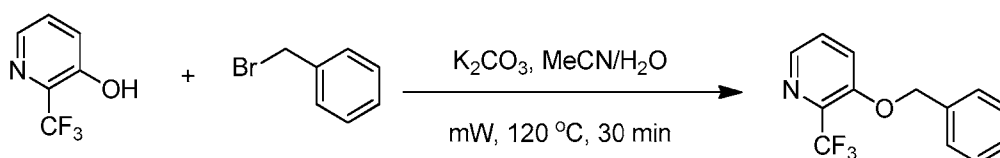
Se pusieron 6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,520 mmol), 2-(clorometil)-5-ciclopropil-

1,3,4-tiadiazol (0,136 g, 0,781 mmol) y K_2CO_3 (0,144 g, 1,04 mmol) en un vial de presión. Después, se añadió MeCN anhidro (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C con irradiación con microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 66 (40 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 331,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 9,5; 2,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H).

Intermedio 67: 6-(benciloxi)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

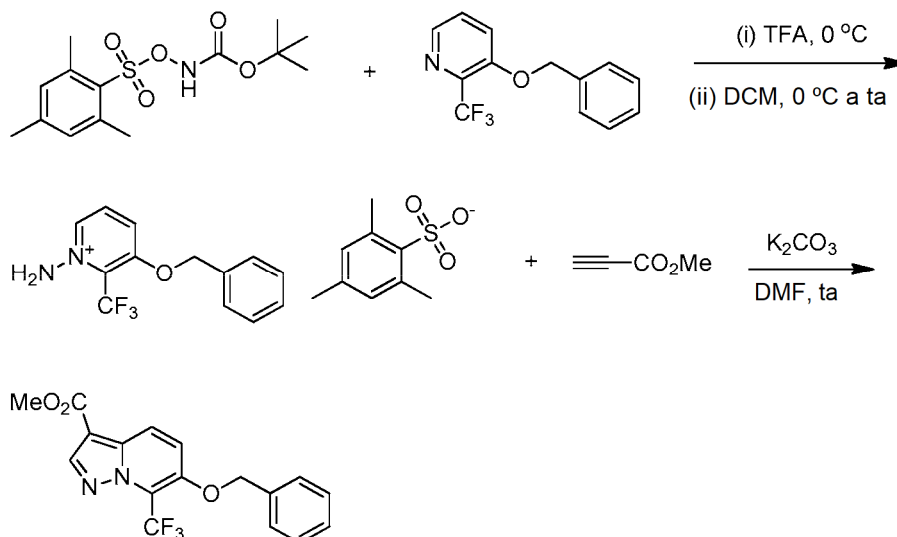


Intermedio 67A: 3-(benciloxi)-2-(trifluorometil)piridina



Se suspendió 2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,500 g, 3,07 mmol) en MeCN (10 ml), después se añadieron (bromometil)benceno (0,419 ml, 3,53 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,66 mmol) y agua (0,67 ml). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Intermedio 67A (0,724 g, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 254,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (dd, J=4,0, 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 6H), 7,36-7,31 (m, 1H), 5,22 (s, 2H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, CDCl₃) δ ppm -66,35 (s, 3F).

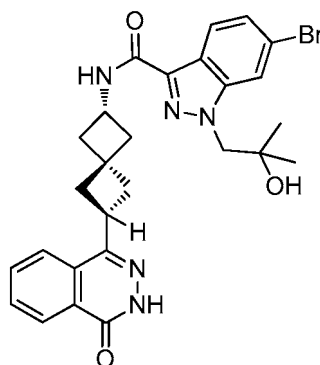
Intermedio 67:



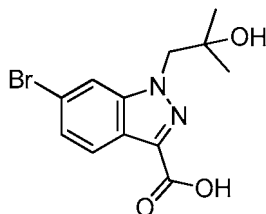
Se puso TFA (3 ml) en el matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en Ar. Después, se añadió en porciones (mesitilsulfonil)oxicarbamato de *tert*-butilo (0,778 g, 2,47 mmol) durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h en Ar. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml), produciendo un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (15 ml), el sólido se retiró por filtración y se lavó con agua fría hasta pH~7,0. El sólido obtenido se disolvió en DCM (7,50 ml), y se agitó con TM de 4A (perlas) a 0 °C durante 15 min para retirar agua. A continuación, la solución

de DCM se canuló de las perlas a una solución enfriada (baño de hielo) del Intermedio 67A (0,500 g, 1,98 mmol) en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Se preparó un lote adicional de MSH como se ha descrito anteriormente y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (10 ml), después se añadieron propionato de metilo (0,351 ml, 3,95 mmol) y K₂CO₃ (0,819 g, 5,92 mmol) secuencialmente. La suspensión obtenida se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y la solución se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 67 (24 mg, rendimiento del 3 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 351,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, *J*= 9,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 9,9 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -59,24 (s, 3F).

Intermedio 68: 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida

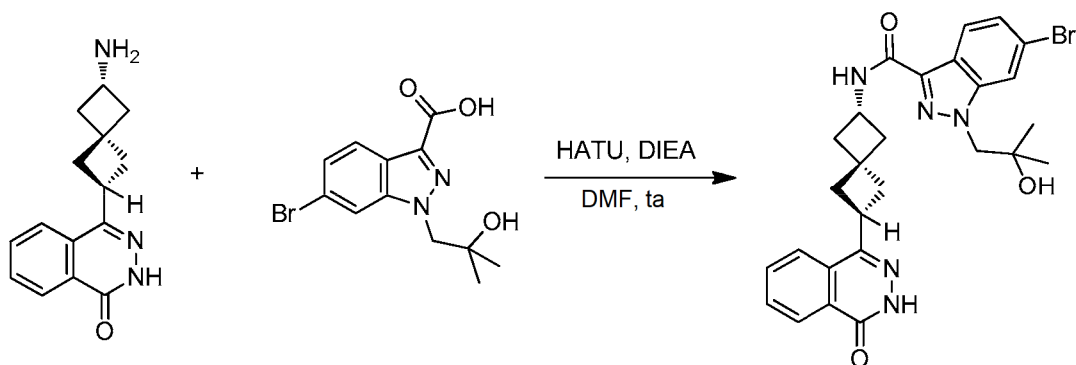


Intermedio 68A: ácido 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico



El Intermedio 68A se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 29 empleando el oxirano apropiado. EM (IEN) *m/z*: 312,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,06 (dd, *J*=8,7, 0,6 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

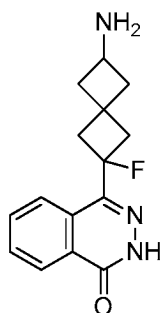
Intermedio 68:



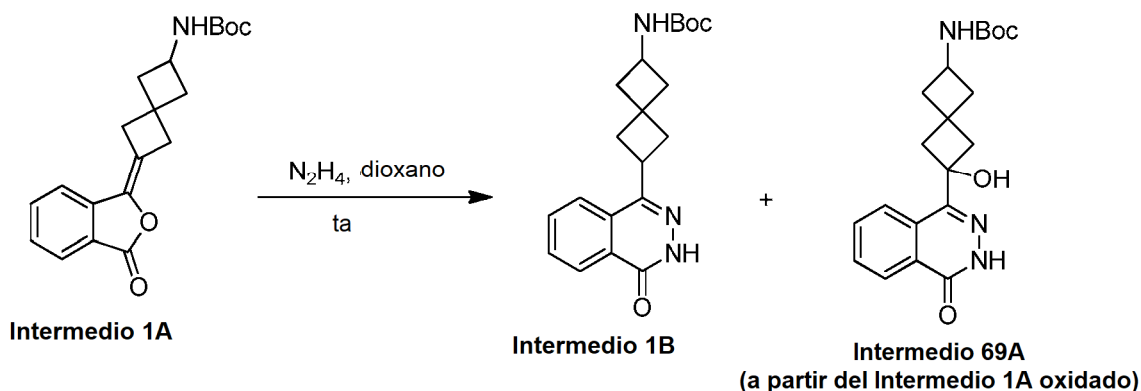
El Intermedio 68A (269 mg, 0,859 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5 ml), después se añadieron DIEA (0,300 ml, 1,72 mmol) y HATU (283 mg, 0,744 mmol). Después de agitar durante 30 min a ta, la solución obtenida se añadió a una solución del Intermedio 2, HCl (167 mg, 0,572 mmol) y DIEA (0,300 ml, 1,717 mmol) en DMF anhidra (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml), se diluyó con

EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml) y se secó (Na₂SO₄). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 68 (295 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un vidrio incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z: 550,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 1,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,03 (c, J=7,2 Hz, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

Intermedio 69: 4-(6-amino-2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2H)-ona



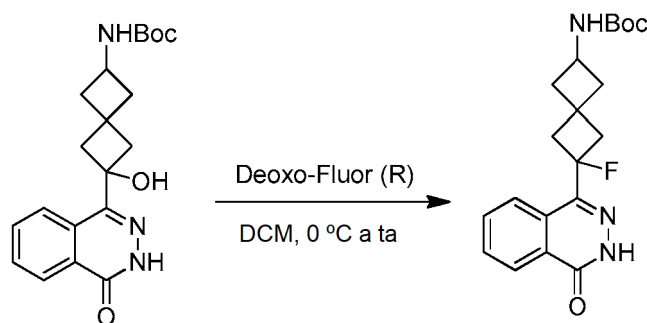
Intermedio 69A: (6-hidroxi-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



El Intermedio 1A (2,46 g, 7,20 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo, después se añadió dioxano (36,0 ml) y la mezcla se detuvo hasta completar la disolución (~5 min). A continuación, se añadió hidrazina (2,26 ml, 72,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en Ar a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h (en este punto la mezcla de reacción se volvió heterogénea). La mezcla de reacción se enfrió a ta, y el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se coevaporó con THF (2x50 ml). El residuo se disolvió THF/MeOH, se añadió CELITE®, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para proporcionar el Intermedio 1B (1,43 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco (eluyó a EtOAc al 70 %) y el Intermedio 69A (0,235 g, rendimiento del 9 %) se obtuvo en forma de una espuma incolora (eluyó a EtOAc al ~85 %).

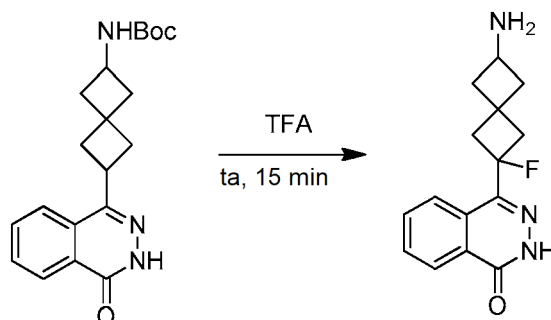
Intermedio 69A: EM (IEN) m/z: 372,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,26 (dd, J= 7,8; 1,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J= 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 6,99 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 2,90 (dd a, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,76 (dd a, J=11,8, 3,3 Hz, 1H), 2,40 (d a, J=11,3 Hz, 1H), 2,31 (d a, J=11,8 Hz, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,74 (t, J=9,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

Intermedio 69B: (6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



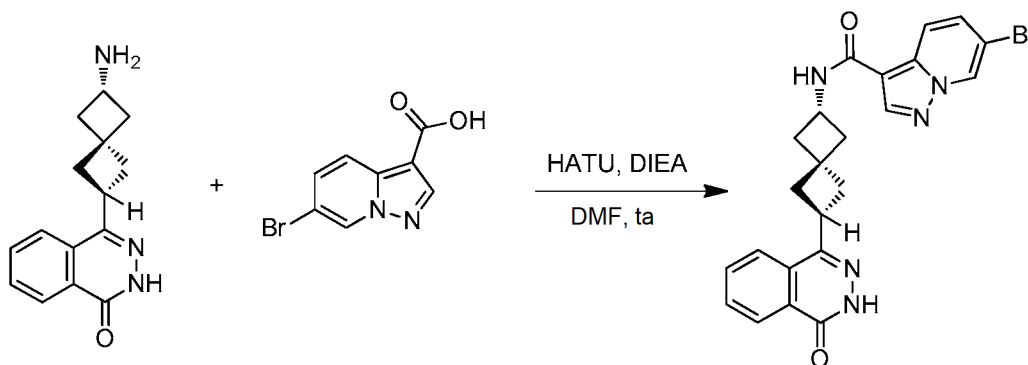
El Intermedio 69A (50 mg, 0,135 mmol) se disolvió en DCM anhidro (2 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (baño de hielo). Se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,074 ml, 0,404 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se dejó que alcanzara ta en el transcurso de 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida hasta el Intermedio 69B (50 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 374,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (s, 1H), 8,31 (dd, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,06 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,89 (td, J= 13,7, 4,0 Hz, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Intermedio 69: 4-(6-amino-2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2H)-ona(2H)-ona



El Intermedio 69B se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y se coevaporó con Et₂O (3x3 ml) para dar el Intermedio 69, TFA (52 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 274,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 4H), 3,05 (td, J= 13,5, 4,4 Hz, 1H), 2,97 (td, J=13,7, 4,3 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J= 33,5, 20,8, 12,8 Hz, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,30 (dd, J=12,0, 8,4 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J=11,8, 7,3, 4,8 Hz, 1H), 2,05 (dd, J=11,8, 8,5 Hz, 1H); RMN ¹⁹F: (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -129,78 (s, 1F).

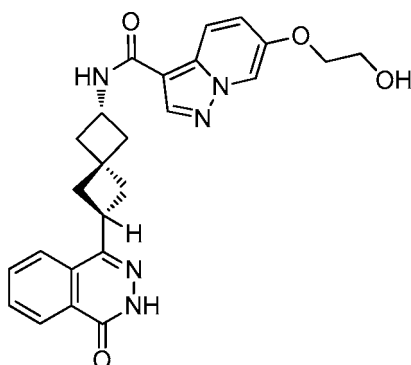
Intermedio 70: 6-bromo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



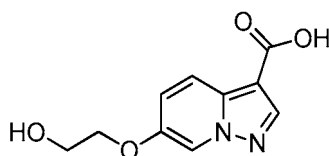
El ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (180 mg, 0,749 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5 ml), después se añadieron DIEA (0,302 ml, 1,73 mmol) y HATU (252 mg, 0,662 mmol). Después de agitar durante 30 min a ta, la

solución obtenida se añadió a una solución del Intermedio 2, HCl (168 mg, 0,576 mmol) y DIEA (0,302 ml, 1,73 mmol) en DMF anhidra (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El progreso de reacción se verificó por FC-MS: conversión completa al producto diana. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml) y se secó (Na₂SO₄). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 70 (274 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un vidrio incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z: 478,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,17 (dd, J=1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=7,7, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,58 (dd, J= 9,5; 1,8 Hz, 1H), 4,38 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J=10,7, 7,3, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J=11,0, 8,1, 3,2 Hz, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,05 (dd, J=11,0, 9,1 Hz, 1H).

Intermedio 71: 6-(2-hidroxietoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

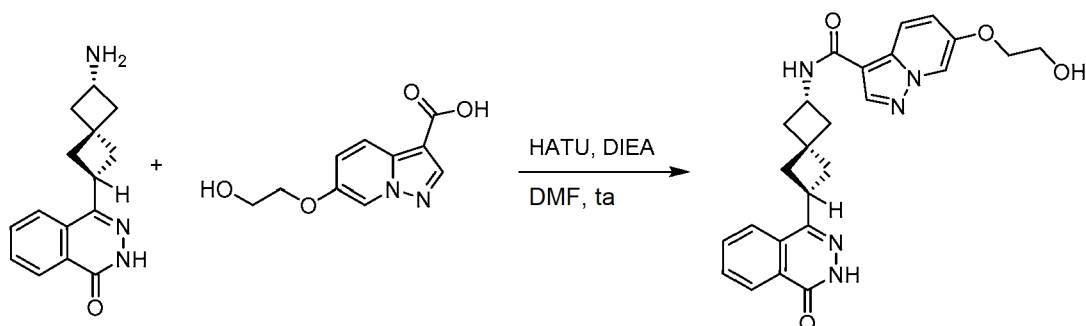


Intermedio 71 A: ácido 6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



El Intermedio 71A se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito para el Intermedio 29 empleando el oxirano apropiado. EM (IEN) m/z: 223,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (s a, 1H), 8,57 (d, J= 1,7Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 9,5; 2,1 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,74 (s a, 2H).

Intermedio 71:

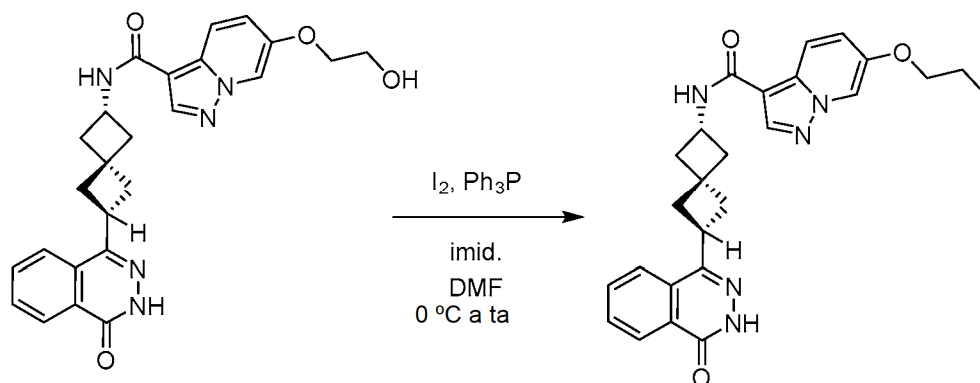


El Intermedio 2, HCl (382 mg, 1,31 mmol) y el Intermedio 71A (320 mg, 1,440 mmol) se suspendieron en DMF anhidra (12 ml). Después, se añadieron DIEA (0,915 ml, 5,24 mmol) y HATU (548 mg, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,75 ml), se diluyó con EtOAc (450 ml), se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (1x50 ml) y se secó (Na₂SO₄). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 71 (132 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un vidrio incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z: 460,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,50-8,41 (m, 2H), 8,29-8,19 (m, 2H), 8,08 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,26 (dd, J= 9,6; 2,2 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,06 (t a, J=4,7 Hz,

2H), 3,91 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H).

Intermedio 72: 6-(2-yodoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

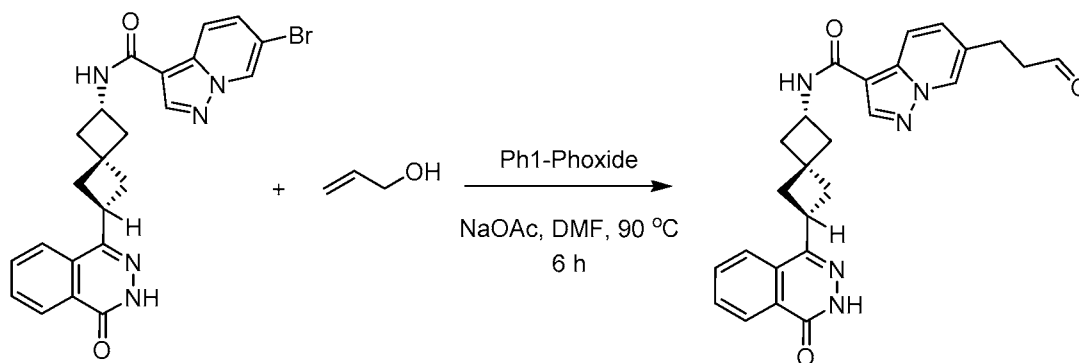
5



A una solución/suspensión del Intermedio 71 (132 mg, 0,287 mmol) en MeCN (6 ml) y THF (9 ml) se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (98 mg, 0,373 mmol), yodo (102 mg, 0,402 mmol) e imidazol (29,3 mg, 0,431 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en DMF anhidra (4 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se añadieron secuencialmente trifenilfosfina (98 mg, 0,37 mmol), yodo (102 mg, 0,402 mmol) e imidazol (29,3 mg, 0,431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH/H₂O/TFA, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 72 (100 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 569,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,50 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,09 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,28 (dd, $J=9,6$; 2,2 Hz, 1H), 4,37 (d a, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,91 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H).

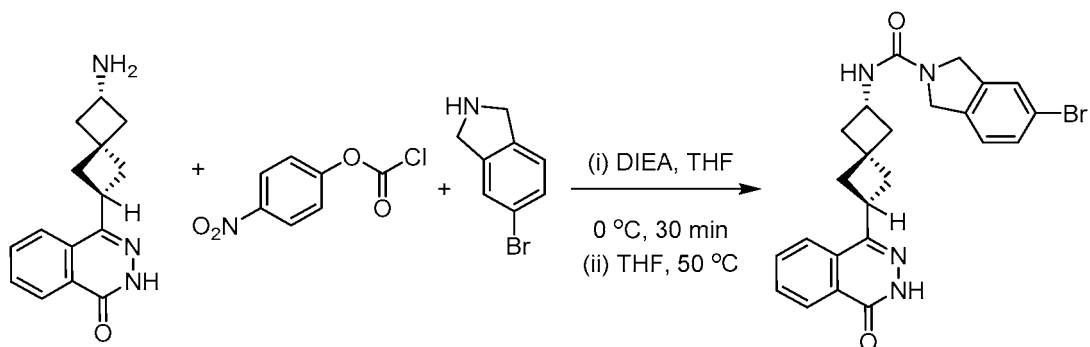
Intermedio 73: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3-oxopropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

25

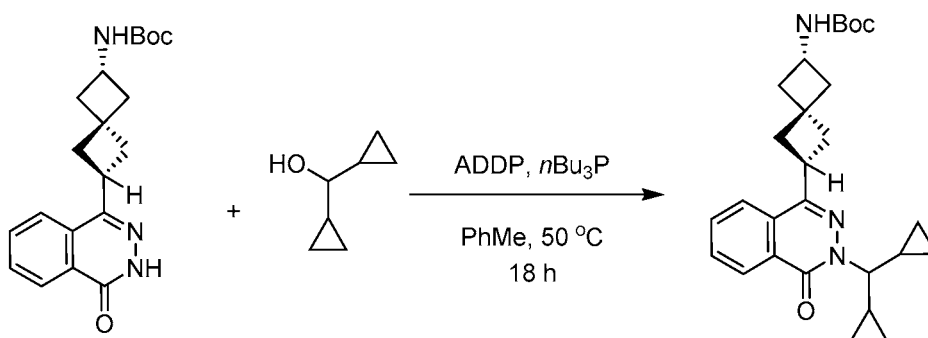


Una solución del Intermedio 70 (50 mg, 0,105 mmol), prop-2-en-1-ol (8,53 μ l, 0,125 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetraquis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (5,7 mg, 5,23 μ mol) y acetato sódico (11,2 mg, 0,136 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a ta, y después se agitó a 90 °C durante 6 h en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Intermedio 73 (20 mg, rendimiento del 42 %). EM (IEN) m/z : 456,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 9,74 (t, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,37 (ddd, $J=14,2$, 9,2, 1,4 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 3,91 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,58 (ddd, $J=10,8$, 8,0, 3,2 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,05 (dd, $J=11,1$; 9,2 Hz, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H).

Intermedio 74: 5-bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida

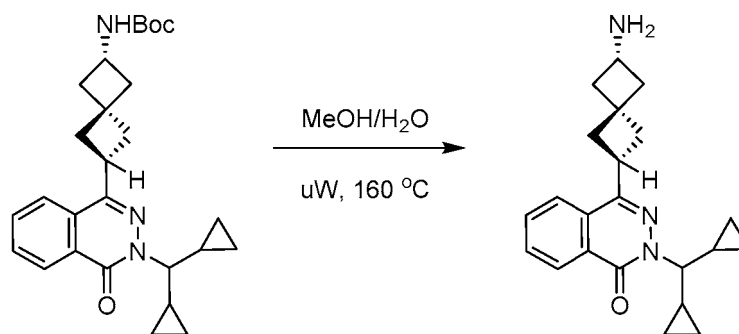


- 5 El Intermedio 2, HCl (300 mg, 1,028 mmol) se suspendió en THF (15 ml) y se añadió DIEA (0,449 ml, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (249 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadieron 5-bromoindolina (407 mg, 2,06 mmol) y DIEA (0,449 ml, 2,57 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con MeOH (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 30-100 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 74 (400 mg, rendimiento del 81 %)
- 10 en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z: 481,2 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,25 (dd, J=7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,55 (d a, J= 20,9 Hz, 4H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,88 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 1H).
- 15 Intermedio 75: ((aR)-6-(3-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



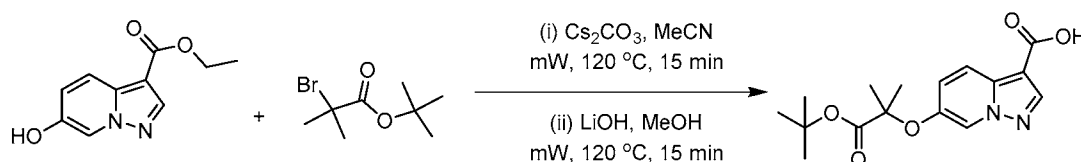
- 20 El Intermedio 2A (2,00 g, 5,63 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,55 g, 14,1 mmol) se pusieron en un vial de presión. Después, se añadieron PhMe (50 ml), d ciclopropilmetanol (1,33 ml, 11,3 mmol) y tri-*N*-butilfosfina (3,51 ml, 14,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en atmósfera de Ar durante 2 d. Se añadió d ciclopropilmetanol adicional (1,32 ml, 11,2 mmol), seguido de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,55 g, 14,1 mmol) y tri-*N*-butilfosfina (3,51 ml, 14,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH
- 25 (15 ml), se diluyó con EtOAc y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-20 %/DCM) para dar el Intermedio 75 (1,299 g, 2,89 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de una espuma incolora. EM (IEN) m/z: 450,4 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 (dd, J= 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 3,91 (quint., J=8,0 Hz, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,67 (t a, J= 9,2 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,87 (t a, J=9,9 Hz, 1H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,54 (dc, J= 9,6, 4,8 Hz, 2H), 0,35-0,27 (m, 2H), 0,20-0,11 (m, 2H).
- 30

Intermedio 76: 4-((aR)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(d ciclopropilmetil)ftalazin-1 (2H)-ona(2H)-ona



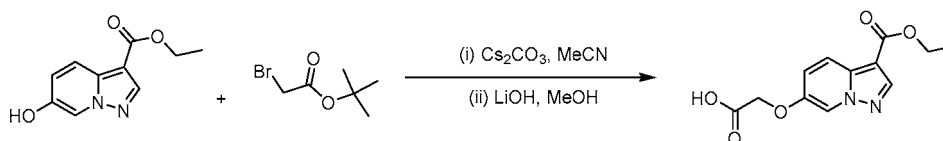
El Intermedio 75 (1,30 g, 2,89 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 160 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se coevaporó con MeCN (3x), después se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 1-15 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 76 (0,205 g, rendimiento del 20 %) en forma de una espuma incolora. EM (IEN) m/z : 350,3 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30-8,26 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 3,93 (quint., $J=7,8$ Hz, 1H), 3,68 (t a, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,54 (quint., $J=8,0$ Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,04 (dd, $J=11,7$, 8,7 Hz, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,56 (dc, $J=9,7$, 4,8 Hz, 2H), 0,36-0,27 (m, 2H), 0,21-0,12 (m, 2H).

Intermedio 77: ácido 6-((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



A una suspensión de 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,34 mmol) en MeCN (2 ml), se le añadieron 2-bromoisobutirato de *tert*-butilo (0,076 ml, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (166 mg, 0,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después a 120 °C durante 15 min. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en THF (3 ml), después se trató con LiOH ac. 1 M (0,679 ml, 0,679 mmol) y MeOH (0,5 ml). La mezcla se agitó se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se evaporó parcialmente, después se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (0,13 ml, 1,7 mmol). La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 77 (59 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 321,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s a, 1H), 8,39 (dd, $J=2,2$; 0,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (dd, $J=9,6$; 0,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=9,6$; 2,1 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

Intermedio 78. ácido 2-((3-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)acético



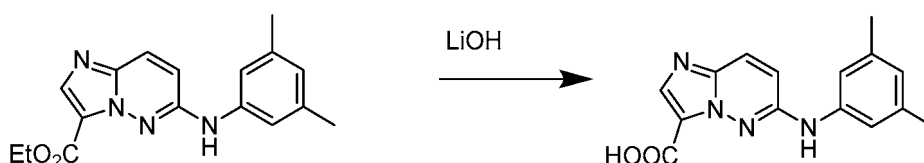
A una suspensión de 6-hidroxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,24 mmol) en MeCN (2 ml), se le añadieron 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,043 ml, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (87 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en THF (2 ml), después se trató con LiOH ac. 1 M (0,485 ml, 0,485 mmol) y MeOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (~0,5 ml) y los volátiles se evaporaron. El precipitado se recogió por filtración y se secó durante una noche en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el Intermedio 78 (53,7 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 265,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=9,7$, 2,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,29 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 79. 6-((3,5-dimetilfenil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxilato de etilo



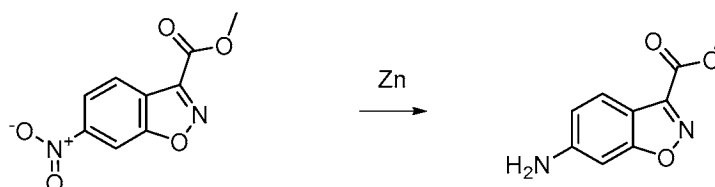
Una solución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,22 mmol) en DMA (15 ml) se purgó con N₂ durante 15 min. A esta mezcla se le añadieron 3,5-dimetilanilina (537 mg, 4,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (406 mg, 0,443 mmol), XANTPHOS (513 mg, 0,886 mmol) y carbonato de cesio (2,89 g, 8,86 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 125 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a t.a. y se filtró a través de CELITE®. Se añadió EtOAc (100 ml) para diluir el filtrado. La solución se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 79 (340 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z: 311,3 (M+H)⁺.

Intermedio 80. ácido 6-((3,5-dimetilfenil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico



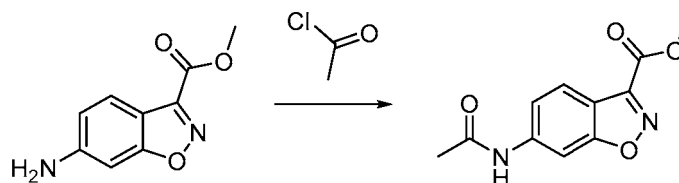
A una solución del Intermedio 79 (340 mg, 1,10 mmol) en THF (22 ml) y MeOH (11 ml) a 0 °C, se le añadió cuidadosamente LiOH ac. 3 M (11,5 ml, 34,5 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en 100 ml de NaOH 0,01 M (ac.). El acuoso se lavó con hexanos y 1:1 de hexanos:EtOAc. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc (4x). La fase orgánica se concentró para proporcionar el Intermedio 80 (250 mg, 81 %), que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 283,1 (M+H)⁺.

Intermedio 81. 6-aminobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo



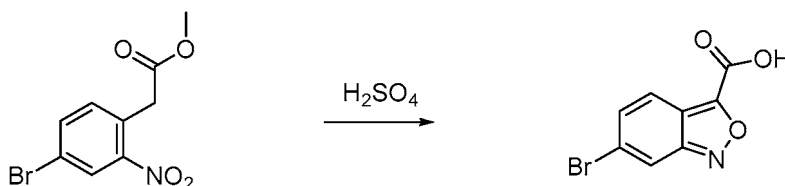
A una solución de 6-nitro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de metilo (98 mg, 0,44 mmol) en metanol (5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron cloruro de amonio (118 mg, 2,21 mmol) y zinc (144 mg, 2,21 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70° con agitación vigorosa durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se diluyó con salmuera (200 ml), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el Intermedio 81 (8 mg, rendimiento del 9 %). EM (IEN) m/z: 193,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,83 (dd, J= 8,5, 0,6 Hz, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,75 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 3H).

Intermedio 82. 6-acetamidobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo.



A una mezcla del Intermedio 81 (8 mg, 0,042 mmol) y DIEA (10 µl, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de acetilo (4 µl, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 82 (7 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 235,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,31 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J= 8,6; 0,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Intermedio 83. ácido 6-bromobenzo[c]isoxazol-3-carboxílico

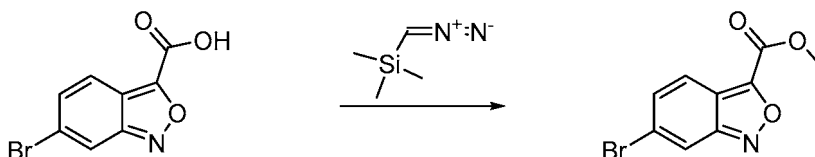


5

Se calentó 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acetato de metilo (1,64 g, 5,98 mmol) en H_2SO_4 (10 ml, 188 mmol) a 110 °C durante 2 h. La solución de color pardo oscuro se vertió en hielo, después se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 83 (468 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) m/z : 243,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,01 (t, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=9,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=9,1$, 1,4 Hz, 1H).

10

Intermedio 84. 6-bromobenzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo



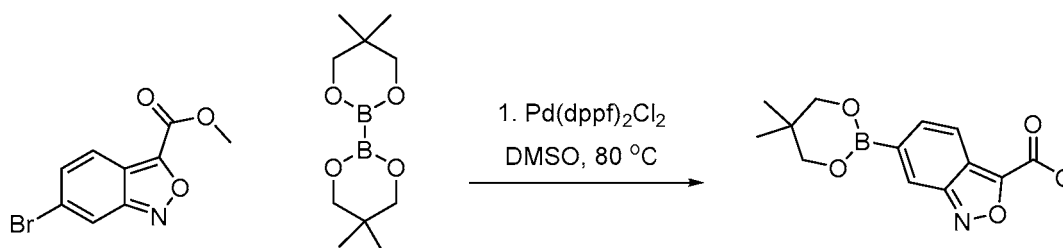
15

A una solución del Intermedio 83 (200 mg, 0,826 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (1 ml) a 0 °C, se le añadió TMS 2 M-diazometano (0,537 ml, 1,074 mmol), gota a gota. La mezcla se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 84 (185 mg, 0,723 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 255,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,95 (t, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=9,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=9,1$, 1,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

20

Intermedio 85. 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo

25

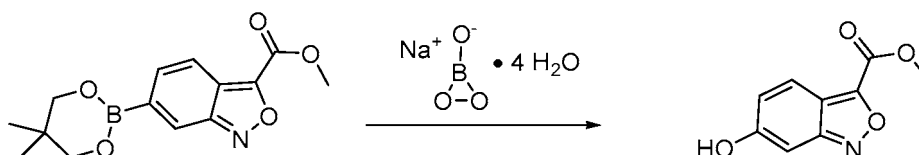


A un vial cerrable herméticamente que contenía una suspensión de acetato potásico (138 mg, 1,406 mmol), el Intermedio 84 (120 mg, 0,469 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (138 mg, 0,609 mmol) en DMSO (1 ml), se la purgó con Ar durante 10 min, se le añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) diclorometano (34,3 mg, 0,047 mmol). El vial se tapó y la reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 85 (65 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 222,0 ($\text{M}(\text{ácido borónico}) + \text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, THF) δ 10,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=8,8$; 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,8$; 0,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 4H), 1,03 (s, 6H).

30

35

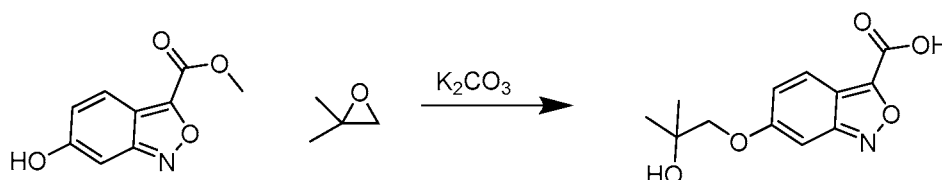
Intermedio 86. 6-hidroxibenzo[c]isoxazol-3-carboxilato de metilo



40

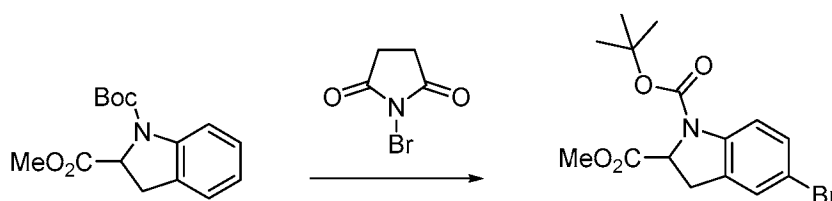
Una mezcla homogénea del Intermedio 85 (65 mg, 0,225 mmol) en THF (2 ml) a ta se trató con una mezcla de tetrahidrato de perborato sódico (41,5 mg, 0,270 mmol) en agua (2 ml) durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat., después se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 86 (40 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 194,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,79 (dd, $J=9,4$, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=9,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

Intermedio 87. ácido 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[c]isoxazol-3-carboxílico



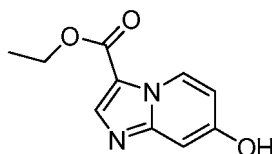
A una solución del Intermedio 86 (40 mg, 0,207 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (0,13 ml), se le añadieron K_2CO_3 (114 mg, 0,828 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,280 ml, 3,11 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se acidificó con HCl 1,0 N, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio 87 (13 mg, rendimiento del 25 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) m/z : 252,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, THF) δ 7,80 (dd, $J=9,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,06-6,82 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Intermedio 88. 2-metil 5-bromoindolin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

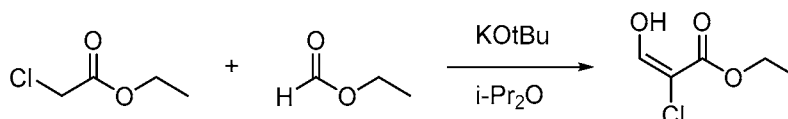


Se añadió NBS (128 mg, 0,721 mmol) a una solución de 2-metil indolin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (200 mg, 0,721 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 d, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el Intermedio 88 (175 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 300,0 ($\text{M}-\text{t-Bu}+2\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,81-7,70 (m, 1H), 7,30 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,86 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (dd, $J=16,7$, 11,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, $J=16,7$, 4,4 Hz, 1H), 1,65-1,41 (m, 9H).

Intermedio 89: 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

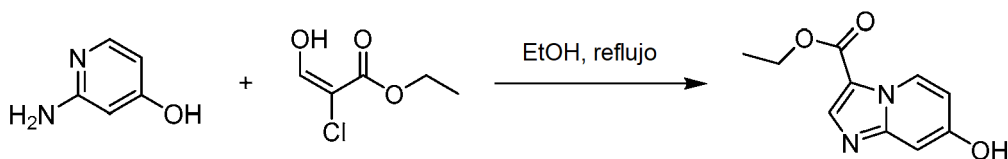


Intermedio 89A: 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo



A una suspensión enfriada (hielo-agua) de KOtBu (10,5 g, 94 mmol) en diisopropiléter (150 ml) se le añadieron 2-cloroacetato de etilo (10,0 ml, 94 mmol) y formiato de etilo (7,55 ml, 94 mmol). La reacción se agitó en N_2 a ta durante una noche. El sólido formado se recogió por filtración y después se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió de nuevo en H_2O (100 ml), y la solución acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml). La solución acuosa se enfrió después a 0 °C, y se acidificó a pH ~5 con HCl 1,0 N. Se extrajo con éter (2 x 60 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró para dar un líquido de color beis (7,03 g, 50 %) como el producto.

Intermedio 89:



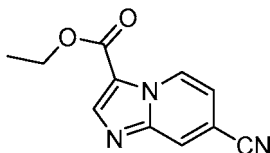
5

Una solución de 2-aminopiridin-4-ol (0,50 g, 4,54 mmol) y el Intermedio 89A (1,03 g, 6,81 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó en N₂ a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 89 (0,55 g, 60 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,35 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,47 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 207,1 [M+H]⁺.

10

Los siguientes intermedios se prepararon se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Intermedio 89 haciendo reaccionar el Intermedio 89A con los derivados de aminopiridina apropiados.

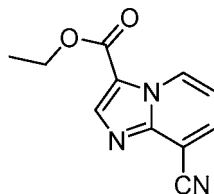
15 Intermedio 90: 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (dd, J= 7,3; 0,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 7,18 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 216,0 [M+H]⁺.

Intermedio 91: 8-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

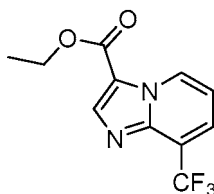


25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (dd, J=7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7,0 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 216,0 [M+H]⁺.

Intermedio 92: 8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

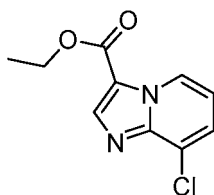
30



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 259,0 [M+H]⁺.

35

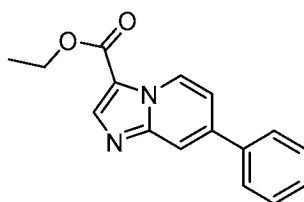
Intermedio 93: 8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (dd, $J=7,0$, $0,9$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=7,5$, $0,9$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,43 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 225,0/227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

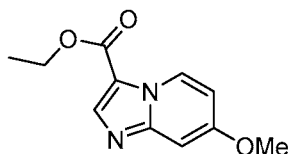
Intermedio 94: 7-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,33 (dd, $J=7,2$, $0,8$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33 (dd, $J=7,2$, $1,9$ Hz, 1H), 4,44 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 267,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

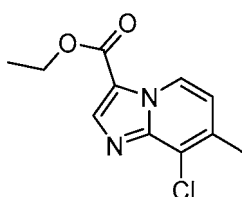
Intermedio 95: 7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,99 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=7,7$, $2,6$ Hz, 1H), 4,39 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

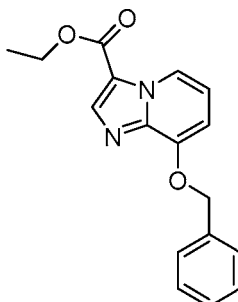
20

Intermedio 96: 8-cloro-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,41 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 239,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

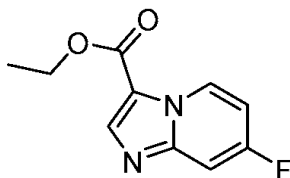
Intermedio 97: 8-(benciloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



30

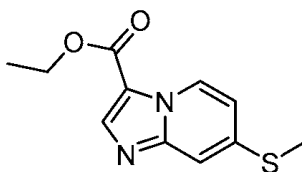
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,49 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,42-7,28 (m, 3H), 6,87 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,41 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 297,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Intermedio 98: 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



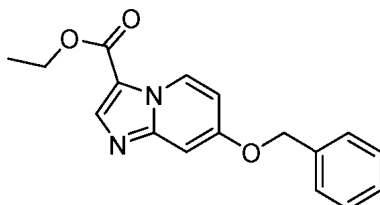
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,36-9,23 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 1H), 6,91 (td, $J=7,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,41 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 99: 7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



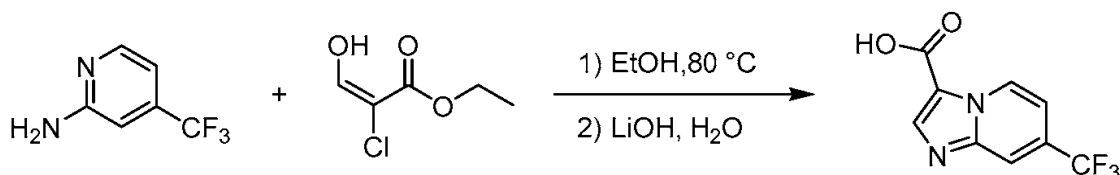
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (dd, $J=7,3$, 0,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,37 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=7,3$, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Intermedio 100: 7-(benciloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=7,6$, 2,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,39 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 297,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 101: ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



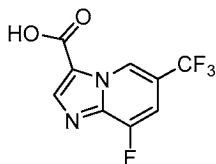
30 Una solución de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (100 mg, 0,62 mmol) y 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo (139 mg, 0,93 mmol) en EtOH (3 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó en N_2 a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta. A la reacción se le añadieron agua (0,5 ml) y LiOH (57,0 mg, 2,34 mmol). Se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el

35 Intermedio 101 (132 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,43 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 7,49 (dd, $J=7,4$, 1,9 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 230,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes intermedios se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Intermedio 101 haciendo reaccionar el Intermedio 88A con los derivados de aminopiridina apropiados.

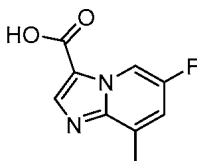
40

Intermedio 102: ácido 8-fluoro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



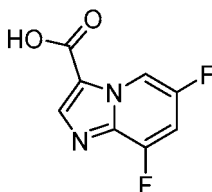
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 10,6, 1,3 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z : 248,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 103: ácido 6-fluoro-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



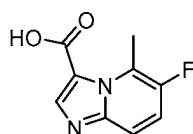
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (ddd, J = 4,6, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 104: ácido 6,8-difluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



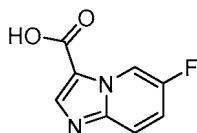
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,50 (s a, 1H), 9,15 (ddd, J = 4,4, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (ddd, J = 11,1, 9,1, 2,2 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z : 199,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 105: ácido 6-fluoro-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



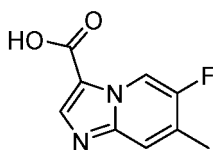
CL-EM (IEN) m/z : 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 106: ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 (ddd, J = 4,8, 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (ddd, J =9,9, 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 9,9, 8,1, 2,6 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z : 180,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

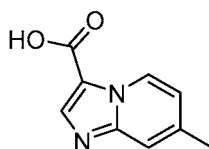
Intermedio 107: ácido 6-fluoro-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

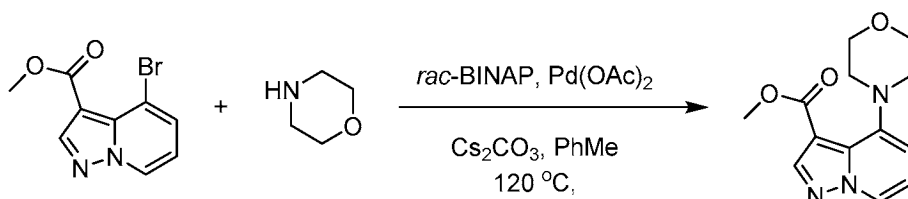
5

Intermedio 108: ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 177,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 109: 4-morfolinopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

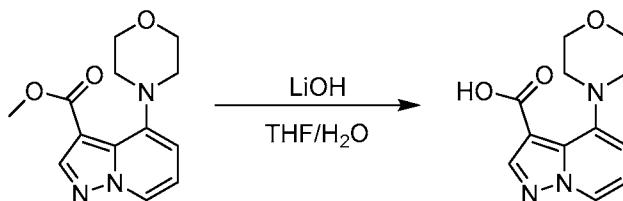


15

Se pusieron 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,39 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,3 mg, 0,024 mmol), BINAP (22 mg, 0,035 mmol) y Cs_2CO_3 (192 mg, 0,59 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío y argón), después se añadieron tolueno (2 ml) y morfolina (0,044 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y después se agitó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriarse a ta, la reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 109 (74 mg, 72 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 4H). CL-EM (IEN) m/z : 262,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Intermedio 110: ácido 4-morfolinopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



30 A una solución del Intermedio 109 (63 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió LiOH (29 mg, 1,21 mmol) a ta. La reacción se agitó en N_2 a ta durante 2 días. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco un producto en bruto (85 mg). CL-EM (IEN) m/z : 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 111: 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

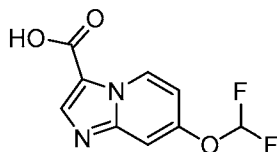
35



A una solución de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (55 mg, 0,27 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (81 mg, 0,53 mmol), K₂CO₃ (74 mg, 0,53 mmol) y H₂O (0,4 ml) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 110 °C durante 2 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 111 (21 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=7,5, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J=72,6 Hz, 1H), 4,41 (c, J =7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 257,0 [M+H]⁺.

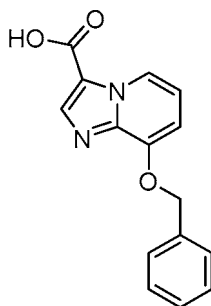
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en la síntesis del Intermedio 109 y el Intermedio 110.

Intermedio 112: ácido 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



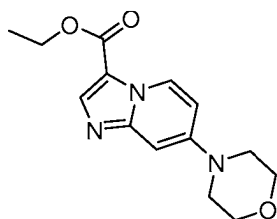
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (dd, J=7,5, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=73,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,7, 2,6 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 229,0 [M+H]⁺.

Intermedio 113: ácido 8-(benciloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



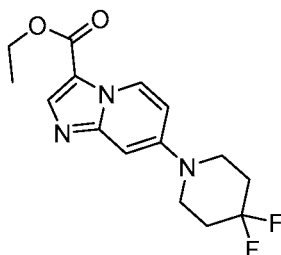
CL-EM (IEN) m/z: 269,0 [M+H]⁺.

Intermedio 114: 7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,7; 2,6 Hz, 1H), 4,36 (c, J =7,0 Hz, 2H), 3,93-3,75 (m, 4H), 3,33-3,16 (m, 4H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 276,1 [M+H]⁺.

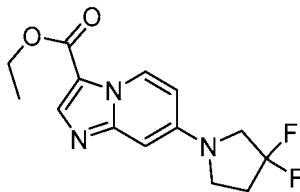
Intermedio 115: 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*=7,7, 2,6 Hz, 1H), 4,37 (c, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,56-3,44 (m, 4H), 2,21-2,04 (m, 4H), 1,39 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 310,0 [M+H]⁺.

Intermedio 116: 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo

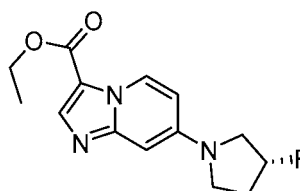
5



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J*=7,6, 2,5 Hz, 1H), 4,37 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,76 (t, *J*=12,9 Hz, 2H), 3,64 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,67-2,45 (m, 2H), 1,39 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 296,0 [M+H]⁺.

10

Intermedio 117: 7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*R*)-etilo

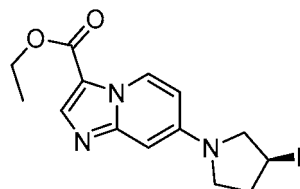


15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J*=7,7, 2,4 Hz, 1H), 5,53-5,31 (m, 1H), 4,36 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,69 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 3H), 2,53-2,37 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 1H), 1,39 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 278,0 [M+H]⁺.

Intermedio 118: 7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*S*)-etilo

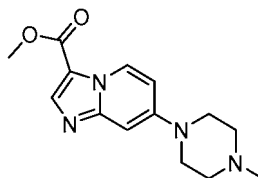
20



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J*=7,6, 2,5 Hz, 1H), 5,52-5,32 (m, 1H), 4,36 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,63-3,54 (m, 3H), 2,52-2,36 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 1H), 1,39 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 278,0 [M+H]⁺.

25

Intermedio 119: 7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo

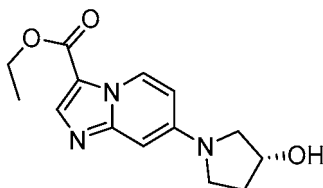


30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J*=7,8, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 275,0 [M+H]⁺.

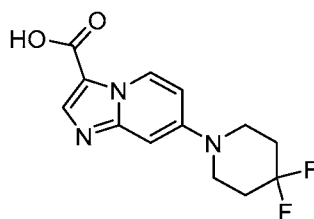
Intermedio 120: 7-13-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de (*R*)-etilo

35



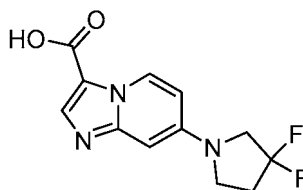
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J=7,6$, 2,5 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,36 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 121: ácido 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



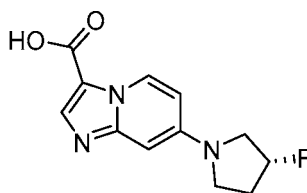
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=7,9$, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,76-3,57 (m, 4H), 2,22-1,93 (m, 4H). CL-EM (IEN) m/z : 282,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 122: ácido 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



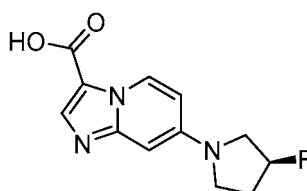
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,05 (dd, $J=7,8$, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J=13,0$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,63 (tt, $J=14,3$, 7,4 Hz, 2H). CL-EM (IEN) m/z : 268,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 123: ácido (R)-7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,05 (dd, $J=7,7$, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 5,71-5,38 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,68 (t, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,42-2,12 (m, 2H). CL-EM (IEN) m/z : 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

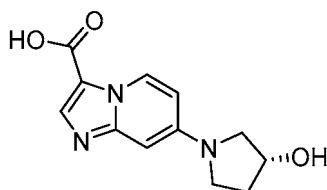
Intermedio 124: ácido (S)-7-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,05 (dd, $J=7,7$, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Hz,

1H), 5,65-5,39 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 3H), 2,42-2,11 (m, 2H). CL-EM (IEN) m/z: 250,0 [M+H]⁺.

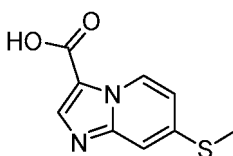
Intermedio 125: ácido (R)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



5

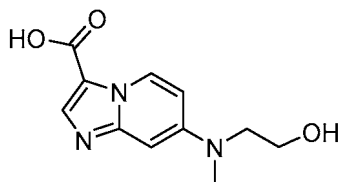
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,05 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,17-2,03 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 248,1 [M+H]⁺.

10 Intermedio 126: ácido 7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,36 (dd, J=7,4, 0,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,55 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=7,3, 2,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 209,0 [M+H]⁺.

Intermedio 127: ácido 7-((2-hidroxietil)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

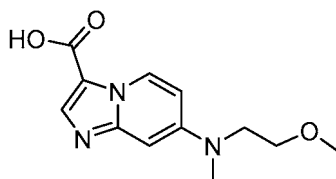


20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,21 (dd, J=7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 3,6 Hz, 4H), 3,12 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 236,0 [M+H]⁺.

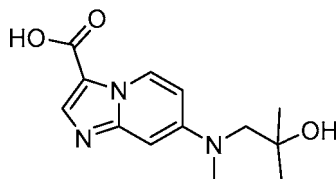
Intermedio 128: ácido 7-((2-metoxietil)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

25



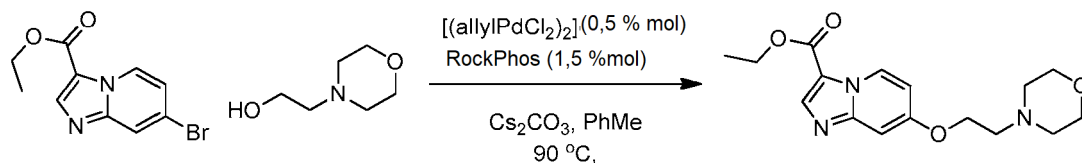
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,21 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 250,0 [M+H]⁺.

30 Intermedio 129: ácido 7-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,15 (s, 6H). CL-EM (IEN) m/z: 264,1 [M+H]⁺.

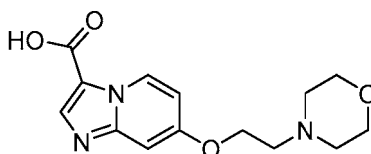
Intermedio 130: 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



Se pusieron 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol), dímero cloruro de alilpaladio (2,0 mg, 5,6 μ mol), RockPhos (5,2 mg, 0,011 mmol) y Cs_2CO_3 (182 mg, 0,56 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío y argón), después se añadieron tolueno (2 ml) y 2-morfolinoetanol (73 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, y se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriarse a ta, el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 130 (96 mg, 81 %) en forma de un sólido de color castaño claro. CL-EM (IEN) m/z : 320,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

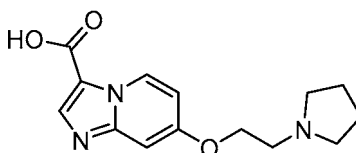
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en la síntesis del Intermedio 110, el Intermedio 111 y el Intermedio 130.

Intermedio 131: ácido 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



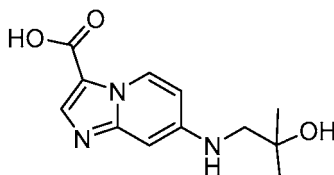
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,40 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=7,6$, 2,5 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,59-3,17 (m a, 8H). CL-EM (IEN) m/z : 292,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 132: ácido 7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



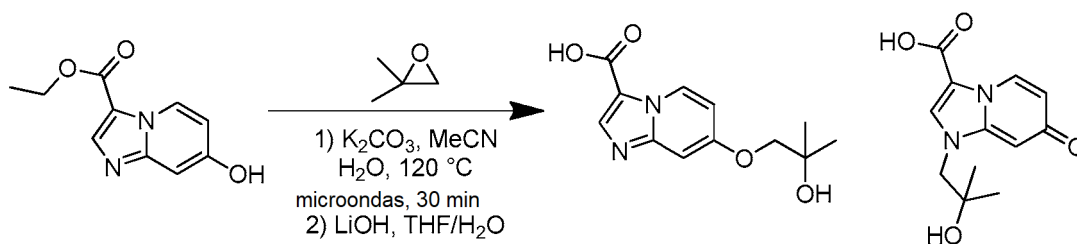
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=7,6$, 2,5 Hz, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 3,86-2,93 (m, 6H), 2,06 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H). CL-EM (IEN) m/z : 276,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 133: ácido 7-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



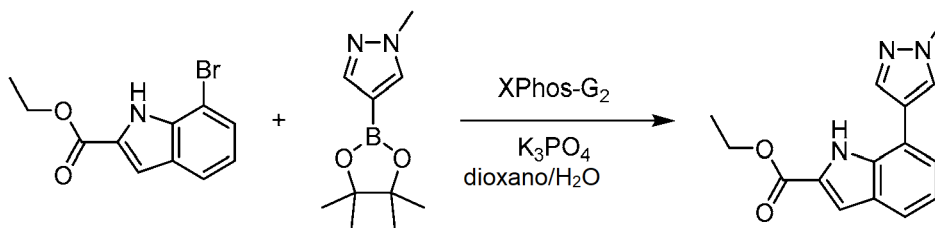
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,11 (dd, $J=7,7$, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 3,12 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 1,18 (s, 6H). CL-EM (IEN) m/z : 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 134: ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, e Intermedio 135: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-1,7-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



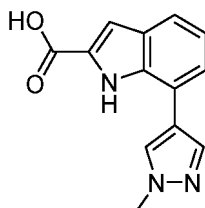
A una solución de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y H₂O (0,2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (268 mg, 1,94 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,66 ml, 7,27 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 30 min. El disolvente se retiró. Al residuo se le añadieron THF (2 ml), H₂O (0,5 ml) y LiOH (20 mg). Después de agitar a 50 °C durante 5 h, el disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 134 (55 mg, 45 %) y el Intermedio 135 (23 mg, 13 %). Intermedio 134: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=7,7, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). CL-EM (IEN) m/z: 251,0 [M+H]⁺. Intermedio 135: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=7,7, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,16 (s, 6H). CL-EM (IEN) m/z: 251,0 [M+H]⁺.

Intermedio 136: 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo



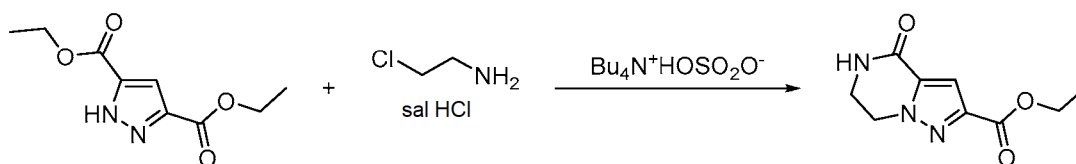
A una solución de 7-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) en dioxano (3 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (93 mg, 0,45 mmol), K₃PO₄ (198 mg, 0,93 mmol) y XPhos-G2-Pd-preCat (14,7 mg, 0,019 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 136 (94 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s a., 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,9, 7,3 Hz, 1H), 4,41 (c, J=7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 270,1 [M+H]⁺.

Intermedio 137: ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico



CL-EM (IEN) m/z: 242,1 [M+H]⁺.

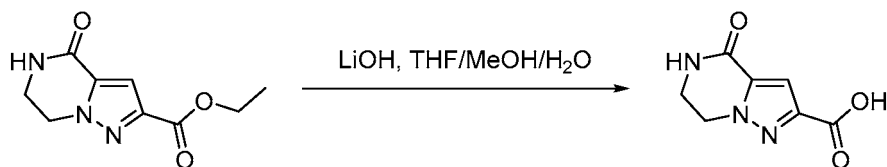
Intermedio 138: 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo



Se añadió NaOH (3,53 g, 88 mmol) a una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (5,35 g, 25,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml). Después de 30 min, se añadieron clorhidrato de 2-cloroetanamina (3,22 g, 27,7 mmol) e

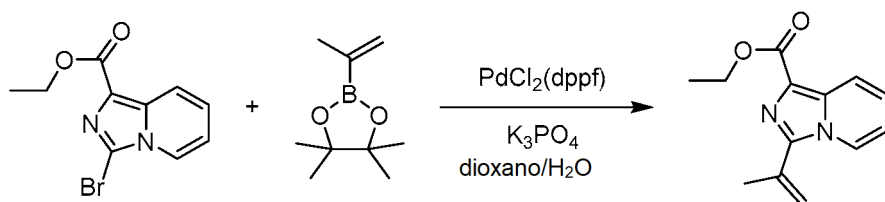
hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,43 g, 1,26 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriarse, se añadió HCl conc. (5 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 138 (2,72 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s a, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,40 (dd, J=6,7, 5,5 Hz, 2H), 4,27 (c, J =7,2 Hz, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 210,1 [M+H]⁺.

Intermedio 139: ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico



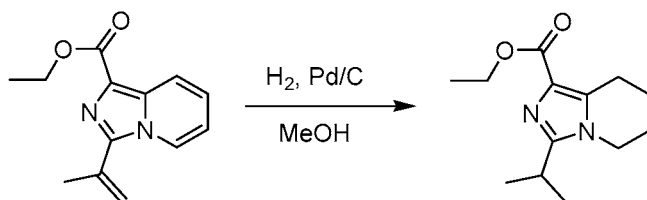
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2,73 g, 65,0 mmol) en H₂O (30,0 ml) se añadió a una suspensión de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (2,72 g, 13,0 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) a 0 °C. Después, la suspensión se agitó a ta durante una noche. Los disolventes se retiraron. se añadió H₂O (20 ml). La solución transparente se enfrió a 0 °C, se añadió HCl conc. (5,42 ml, 65,0 mmol) para llevar el pH a ~3. La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se secó para dar un sólido de color blanco (2,2 g, 93 %). CL-EM (IEN) m/z: 182,1 [M+H]⁺.

Intermedio 140: 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo



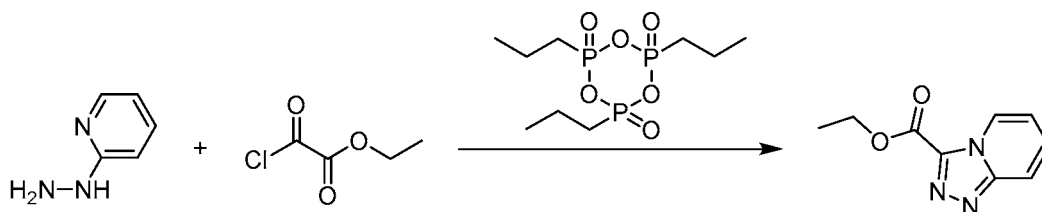
A una solución de 3-bromoimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo (30 mg, 0,11 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (28 mg, 0,17 mmol), K₃PO₄ (59 mg, 0,28 mmol) y PdCl₂(dppf) (8,2 mg, 0,011 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 15 min. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo (21 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, J=7,3; 1,1 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J=9,1, 6,5, 0,9 Hz, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,50 (c, J =7,2 Hz, 2H), 2,41-2,34 (m, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 231,0 [M+H]⁺.

Intermedio 141: 3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo:



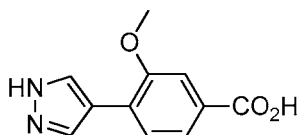
A una solución de 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo (21 mg, 0,091 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 1 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE®, y el disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco. (20 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,35 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,88 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,97 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 9H). CL-EM (IEN) m/z: 237,1 [M+H]⁺.

Intermedio 142: [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo

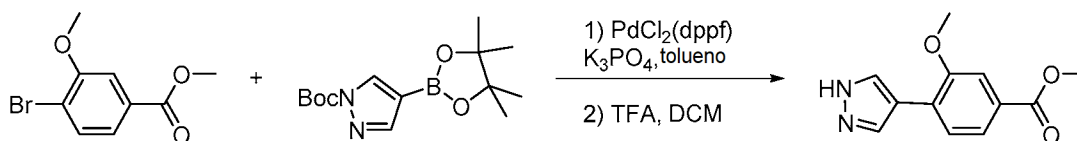


A una solución de 2-hidrazinilpiridina (1,3 g, 11,9 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron DIEA (6,2 ml, 35,7 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,63 g, 11,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en N₂ a 0 °C durante 10 min. Después a la reacción se le añadió T3P® (50 % en EtOAc, 8,5 ml, 14,3 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 142 (0,36 g, 16 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J= 9,2, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,54 (c, J=7,3 Hz, 2H), 1,47 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 191,9 [M+H]⁺.

Intermedio 143: ácido 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

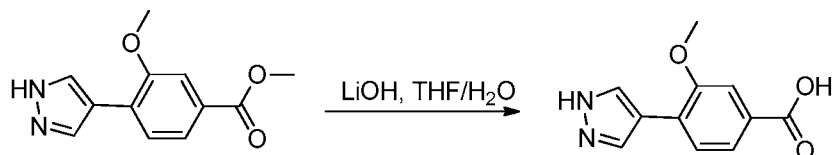


Intermedio 143A: 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



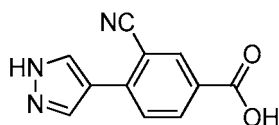
A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (1,32 g, 5,39 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,901 g, 6,46 mmol), fosfato potásico (2,86 g, 13,47 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,197 g, 0,269 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se retiró. El residuo se recogió en EtOAc, que se lavó con NaHCO₃ (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,86 g, rendimiento del 69 %). CLEM (IEN) m/z: 233,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Intermedio 143:

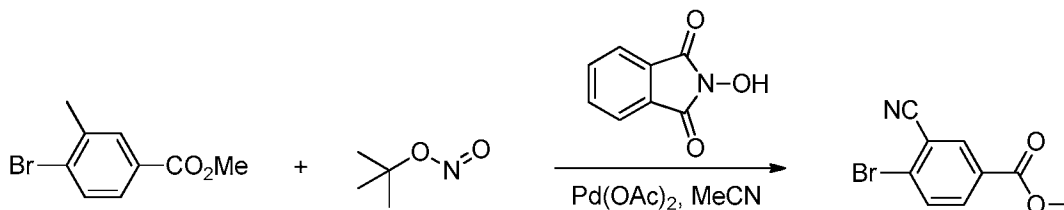


A una solución del Intermedio 143A (860 mg, 3,70 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (133 mg, 5,55 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a TA durante 5 h. La reacción se neutralizó con una solución 1 N de HCl. El disolvente se retiró para dar un sólido pálido del Intermedio 143 (810 mg, rendimiento del 100 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/z: 219,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s a, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,43 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H).

Intermedio 144: ácido 3-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

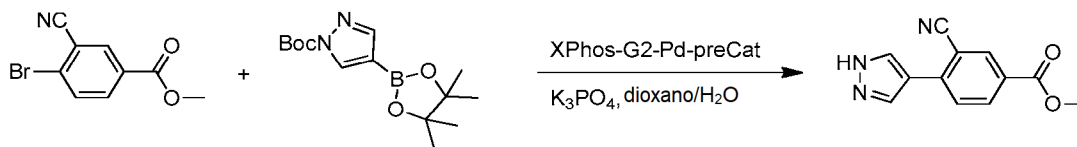


Intermedio 144A: 4-bromo-3-cianobenzoato de metilo



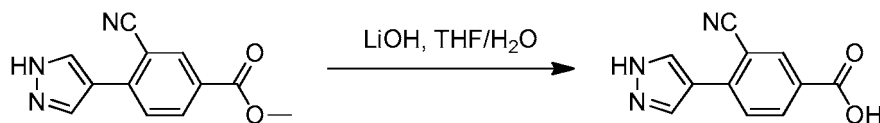
A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (0,82 g, 5,0 mmol), Pd(OAc)₂ (56 mg, 0,25 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (1,8 ml, 15 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 80 °C durante 24 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 144A (0,65 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 249,9/241,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Intermedio 144B: 3-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



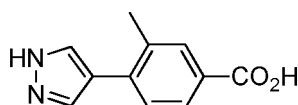
A una solución del Intermedio 144A (0,25 g, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37 g, 1,3 mmol), K₃PO₄ (1 M, 3,1 ml, 3,1 mmol) y XPhos-G2-Pd-PreCat (16 mg, 0,021 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 144B (0,22 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 228,1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,27 (s a, 1H), 8,37 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,27-8,17 (m, 3H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Intermedio 144:

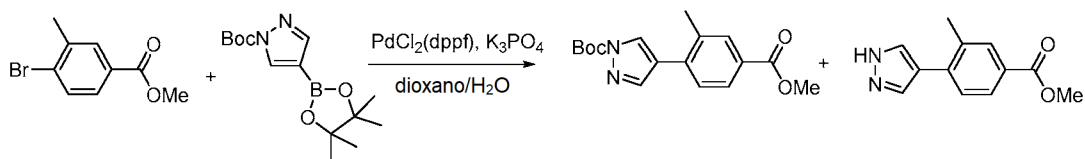


A una solución del Intermedio 144B (0,22 g, 0,97 mmol) en THF (7 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 5 h. La reacción se neutralizó con HCl 1,0 N. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 144 (0,21 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 214,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 3H), 7,47 (d, J=8,1 Hz, 1H).

Intermedio 145: ácido 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

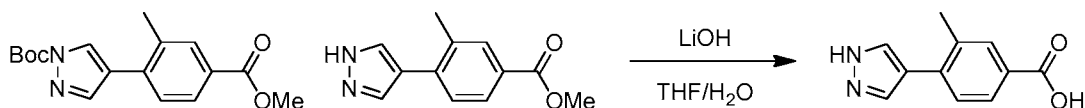


Intermedio 145A: 4-(4-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, e Intermedio 145B: 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



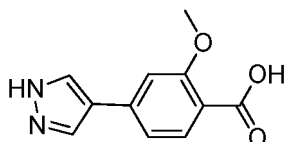
A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,1 g, 4,8 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 5,3 mmol), fosfato potásico (2,6 g, 12 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,18 g, 0,24 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 145A (1,1 g, 70 %) y el Intermedio 145B (0,28 g, 27 %) en forma de sólidos de color blanco. Intermedio 145A: CLEM (IEN) m/z: 317,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, J=0,4 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,69 (s, 9H). Intermedio 145B: CLEM (IEN) m/z: 217,1, (M+H)⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,03 (s a, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Intermedio 145:



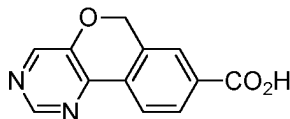
A una solución de una mezcla de Intermedio 145A y el Intermedio 145B (4,7 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (0,34 g, 14 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se secó para dar el Intermedio 145 (0,95 g, 100 %) en forma de un sólido de color castaño claro. CLEM (IEN) m/z: 203,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (s a, 3H), 7,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Intermedio 146: ácido 2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

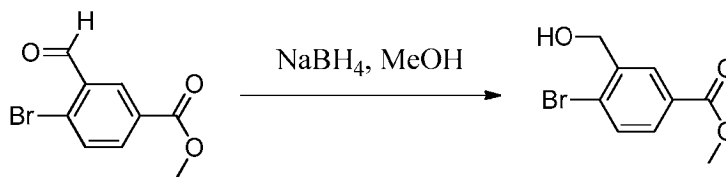


El Intermedio 146 se sintetizó siguiendo una ruta similar al Intermedio 143 usando 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo en la etapa Intermedio 143 A. CLEM (IEN) m/z: 219,1 (M+H)⁺.

Intermedio 147: ácido 6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



Intermedio 147A: 4-bromo-3-(hidroximetil)benzoato de metilo

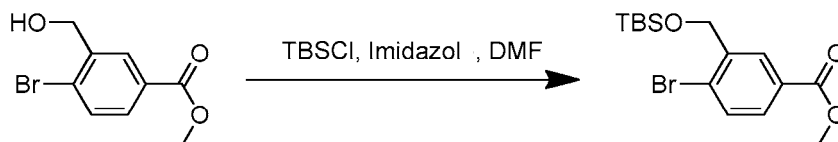


A una solución de 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo (1,53 g, 6,29 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (0,238 g, 6,29 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se

había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 147A en forma de un aceite incoloro transparente (1,50 g, 97 %). CLEM (IEN) m/z: 244,9/246,9 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

5

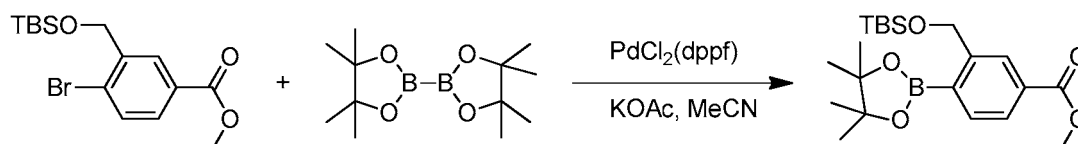
Intermedio 147B: 4-bromo-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoato de metilo



10 A una solución del Intermedio 147A (1,49 g, 6,08 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron imidazol (0,621 g, 9,12 mmol) y TBS-Cl (1,10 g, 7,30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 147B (1,89 g, 87 %). CLEM (IEN) m/z: 359,0/360,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26-8,21 (m, 1H), 7,79 (dd, J= 8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

15

Intermedio 147C: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

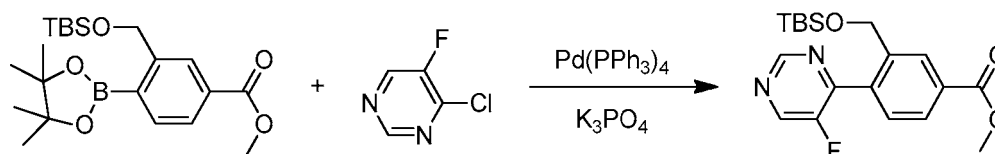


20

A una solución del Intermedio 147B (1,41 g, 3,92 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,20 g, 4,71 mmol), KOAc (0,77 g, 7,85 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,14 g, 0,20 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 147C en forma de un aceite incoloro transparente (1,18 g, 74 %). CLEM (IEN) m/z: 407,1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,24 (s, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

25

Intermedio 147D: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(5-fluoropirimidin-4-il)benzoato de metilo



30

A una solución del Intermedio 147C (285 mg, 0,701 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron 4-cloro-5-fluoropirimidina (93 mg, 0,701 mmol), K₃PO₄ (447 mg, 2,10 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (81 mg, 0,070 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 147D en forma de un aceite incoloro transparente (225 mg, 85 %). CLEM (IEN) m/z: 377,1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

35

40 Intermedio 147E: 6*H*-isocromeno[4,3-*d*]pirimidin-8-carboxilato de metilo



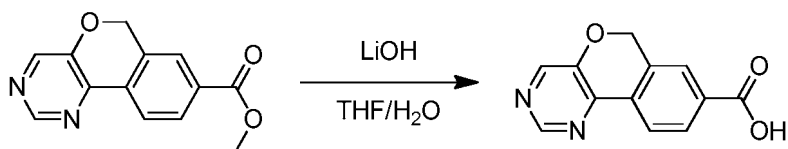
45

A una solución del Intermedio 147D (225 mg, 0,598 mmol) en THF (3 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 3,0 ml, 3,0 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había

completado. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 147E en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 98 %). CLEM (IEN) m/z: 243,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J=0,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

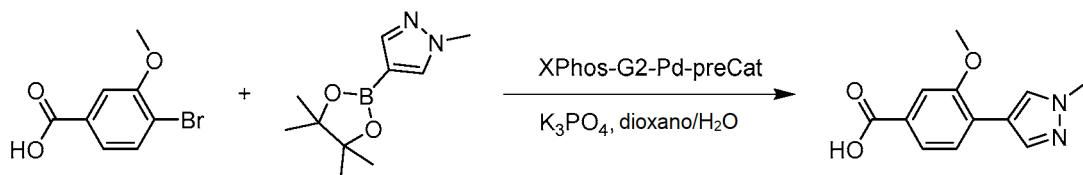
5

Intermedio 147:



- 10 A una solución del Intermedio 147E (142 mg, 0,586 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió LiOH (70,2 mg, 2,93 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 147 en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 100 %). CLEM (IEN) m/z: 229,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H).

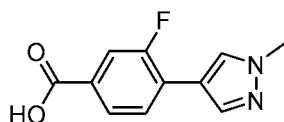
- 15 Intermedio 148: ácido 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico



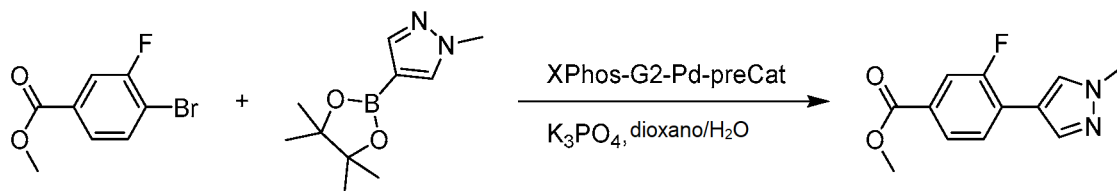
- 20 A una solución de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (150 mg, 0,65 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (162 mg, 0,78 mmol), K₃PO₄ (413 mg, 1,95 mmol) y XPhos-G2 (26 mg, 0,032 mmol) a ta. La reacción se agitó en un vial cerrado herméticamente a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 148 (88 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 233,0 [M+H]⁺.

25

Intermedio 149: ácido 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico



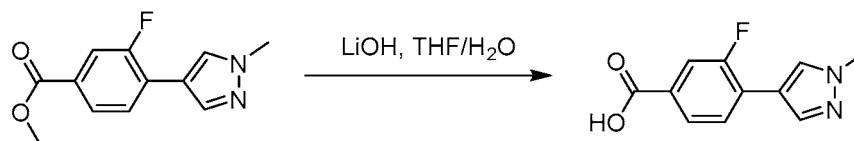
- 30 Intermedio 149A: 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



- 35 A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,64 mmol) en dioxano (3 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (161 mg, 0,77 mmol), K₃PO₄ (342 mg, 1,61 mmol) y XPhos-G2-Pd-preCat (25 mg, 0,032 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 149A (140 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=11,7, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 235,0 [M+H]⁺.

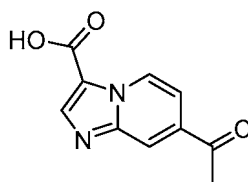
40

Intermedio 149:



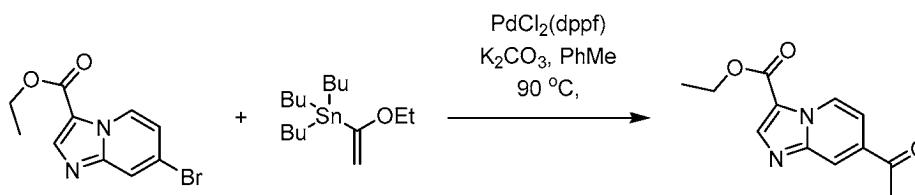
A una solución del Intermedio 149A (130 mg, 0,56 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH (53,2 mg, 2,22 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante una noche. La reacción se acidificó con TFA, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 149 (115 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=11,9, 1,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 221,0 [M+H]⁺.

10 Intermedio 150: ácido 7-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



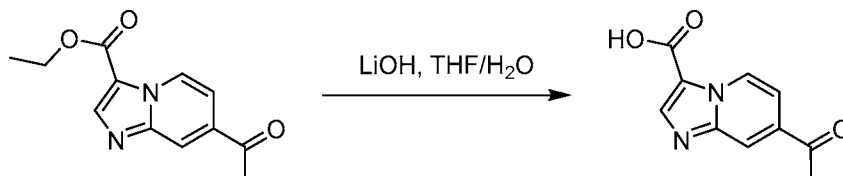
Intermedio 150A, 7-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo:

15



Se pusieron 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,372 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (0,20 g, 0,56 mmol), K₂CO₃ (0,103 g, 0,74 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,027 g, 0,037 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se degasificó y se añadió tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. Tras enfriar a ta, se añadió HCl para ajustar el pH a ~2. La reacción se calentó durante otras 2 h a 60 °C. Se enfrió y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal hasta el Intermedio 150A (27 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,45 (c, J=7,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 233,0 [M+H]⁺.

Intermedio 150:

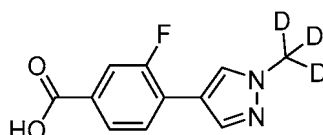


30

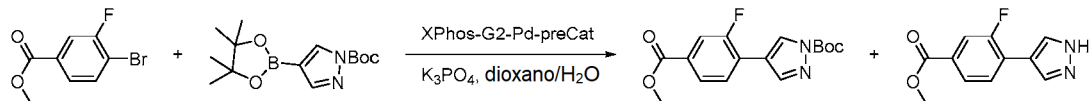
A una solución del Intermedio 150A (27 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron LiOH (14 mg, 0,58 mmol) y H₂O (0,5 ml) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 3 h. La reacción se acidificó con TFA y el disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Intermedio 150 (12 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 204,9 [M+H]⁺.

35

Intermedio 151: ácido 3-fluoro-4-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-4-il)benzoico



Intermedio 151A: 4-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo e Intermedio 151B: 3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



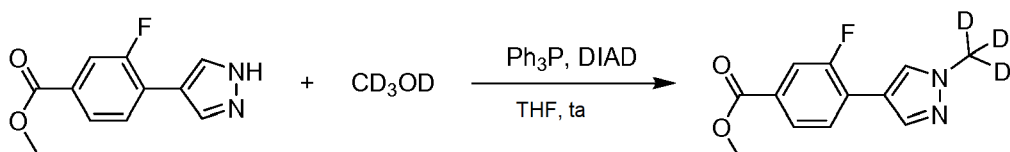
5

A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (526 mg, 2,26 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (797 mg, 2,71 mmol), K₃PO₄ (958 mg, 4,51 mmol) y XPhos-G2-Pd-preCat (35,5 mg, 0,045 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar dos productos en forma de sólidos de color blanco. Intermedio 151A (463 mg, 64 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=11,4, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,68 (s, 9H). CL-EM (IEN) m/z: 321,0 [M+H]⁺. Intermedio 151B (175 mg, 35 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=11,7, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J=7,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 221,0 [M+H]⁺

Como alternativa, el Intermedio 151B se obtuvo a partir del Intermedio 151A. A una solución del Intermedio 151A (463 mg, 1,45 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto se secó *al vacío* para dar un sólido de color beis (480 mg, 99 %) como sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J=2,0 Hz, 2H), 7,92 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,74 (dd, J=11,8, 1,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 221,0 [M+H]⁺.

Intermedio 151C: 3-fluoro-4-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo

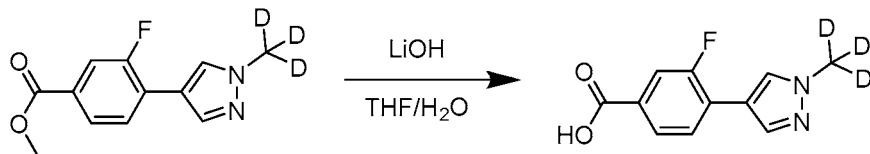
25



A una solución del Intermedio 151B (160 mg, 0,73 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron CD₃OD (26,2 mg, 0,73 mmol), Ph₃P (229 mg, 0,872 mmol) y DIAD (0,18 ml, 0,95 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante una noche. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 151C (92 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, J= 2,6; 0,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=11,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 238,0 [M+H]⁺.

Intermedio 151:

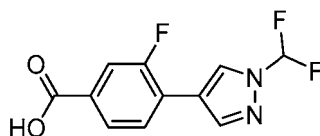
35



A una solución del Intermedio 151C (92 mg, 0,39 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron LiOH (27,9 mg, 1,16 mmol) y agua (0,5 ml) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante una noche. La reacción se acidificó con TFA, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 151 (42 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s a, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, J=11,9, 1,5 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 224,0 [M+H]⁺.

Intermedio 152: ácido 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico

45



Intermedio 152A: 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de metilo

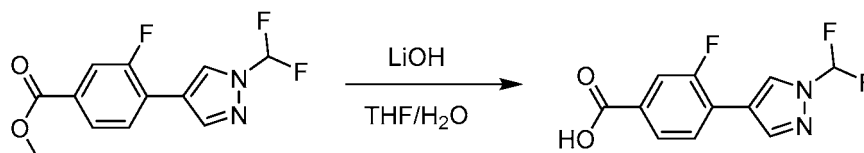


5

A una solución del Intermedio 151B, sal TFA (150 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (137 mg, 0,90 mmol) y K₂CO₃ (155 mg, 1,12 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 110 °C durante 5 h. Después de enfriarse a ta, La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 152A (76 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=11,4, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J=60,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 271,0 [M+H]⁺.

10

15 Intermedio 152:

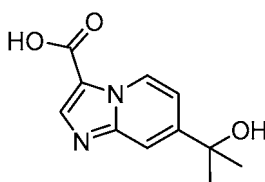


El Intermedio 152 se preparó a partir del Intermedio 152A siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis como en el en Intermedio 149.

20

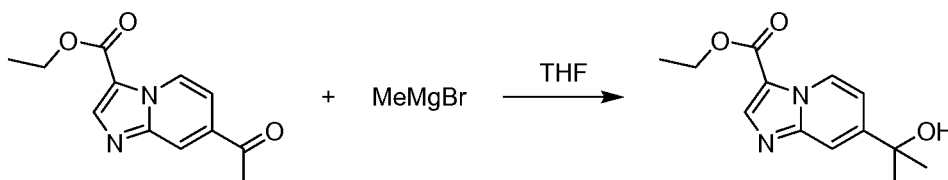
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (t, J = 59,2 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,62 (d, J=12,5 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 257,0 [M+H]⁺.

25 Intermedio 153: ácido 7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Intermedio 153A: 7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

30

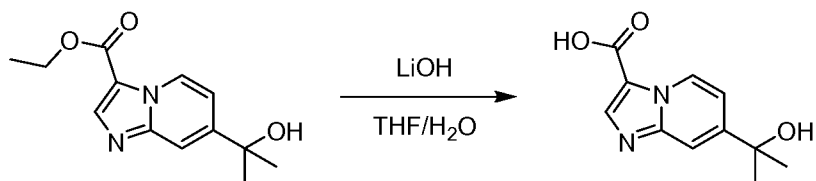


A una suspensión del Intermedio 150A (80 mg, 0,298 mmol) en THF (5 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 0,218 ml, 0,655 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó en N₂ a -78 °C durante 1 h y después se calentó hasta 0 °C. Después de agitar durante otros 30 min, se añadió MeOH (0,5 ml) para detener la reacción. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 153A (16 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (dd, J=7,3, 0,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 249,0 [M+H]⁺.

35

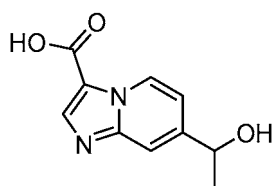
40

Intermedio 153:

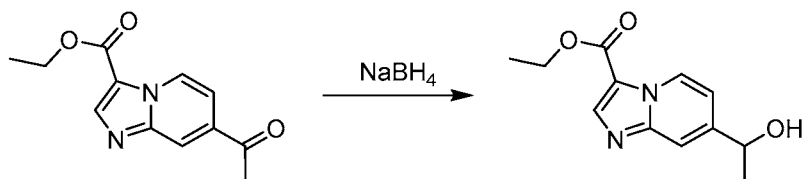


- 5 El Intermedio 153 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis como en el Intermedio 149. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (dd, $J=7,3$, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H), 1,45 (s, 6H). CL-EM (IEN) m/z : 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Intermedio 154: ácido 7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

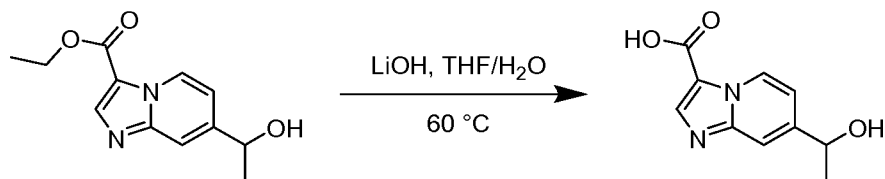


Intermedio 154A: 7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



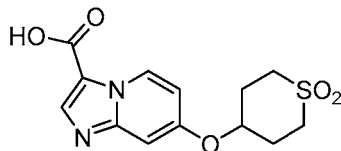
A una solución del Intermedio 150A (80 mg, 0,30 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaBH_4 (11,3 mg, 0,30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en N_2 at 0 °C durante 2 h. Se detuvo con HCl 1,0 N y el disolvente se retiró para dejar el producto en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 100 %). CL-EM (IEN) m/z : 235,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 154:

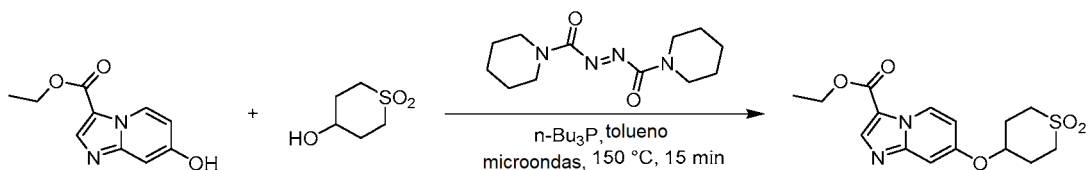


- 25 El Intermedio 154 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis como en el Intermedio 149. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=7,2$, 1,4 Hz, 1H), 5,05 (c, $J=6,5$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 155: ácido 7-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

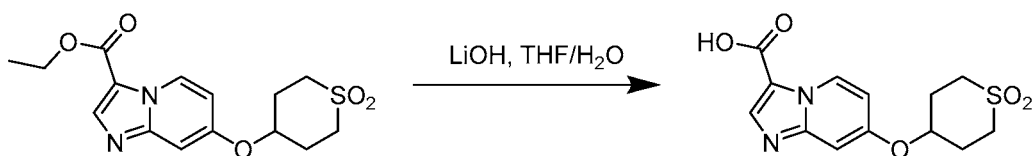


Intermedio 155A: 7-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



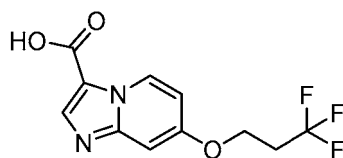
A un vial de microondas que contenía 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,24 mmol), 1,1-dióxido de 4-hidroxitetrahydro-2H-tiopirano (73 mg, 0,49 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (184 mg, 0,73 mmol) se le añadieron tolueno (3 ml) y tri-*N*-butilfosfina (0,18 ml, 0,73 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 15 min. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 155A (62 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) *m/z*: 339,0 [M+H]⁺.

Intermedio 155:



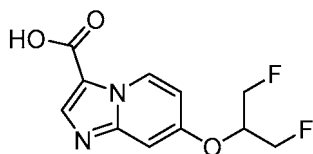
El Intermedio 155 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis como en el Intermedio 149. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,50 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=7,7, 2,4 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 4H). CL-EM (IEN) *m/z*: 311,1 [M+H]⁺.

Intermedio 156: ácido 7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



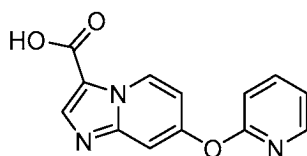
El Intermedio 156 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Intermedio 155. CL-EM (IEN) *m/z*: 275,1 [M+H]⁺.

Intermedio 157: ácido 7-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

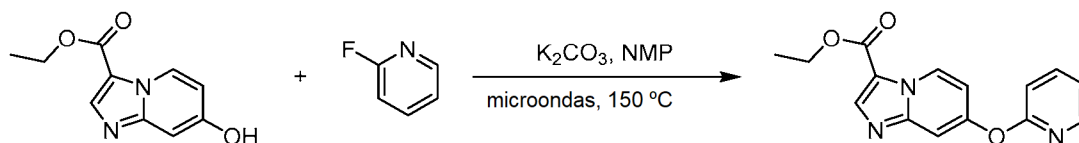


El Intermedio 157 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Intermedio 155. CL-EM (IEN) *m/z*: 257,1 [M+H]⁺.

Intermedio 158: ácido 7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

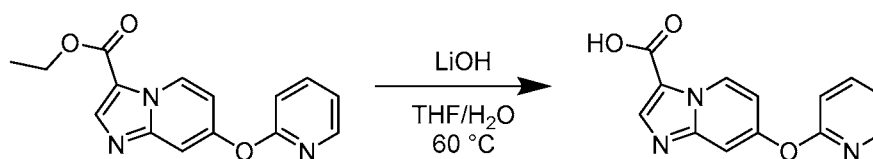


Intermedio 158A: 7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



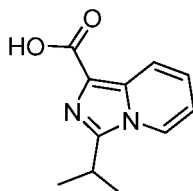
A una solución del Intermedio 89 (30 mg, 0,15 mmol) en NMP (3 ml) se le añadieron 2-fluoropiridina (42 mg, 0,44 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0,44 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 160 °C durante 60 min. La reacción se filtró. El producto en bruto se purificó por fase inversa para proporcionar el Intermedio 158A (40 mg, 69 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,25 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30-8,22 (m, 1H), 7,98 (ddd, $J=8,2, 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J=7,2, 4,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,38 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z: 284,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 158:

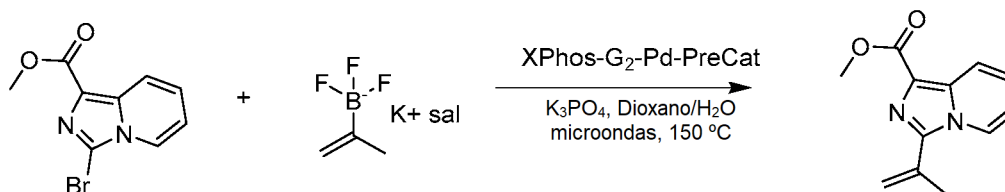


El Intermedio 158 se obtuvo siguiendo un procedimiento de hidrólisis similar a la que se describe en el Intermedio 155. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,55 (dd, $J=7,7, 0,7$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (ddd, $J=4,9, 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 8,00 (ddd, $J=8,1, 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=7,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J=7,3, 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 256,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 159: ácido 3-isopropilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

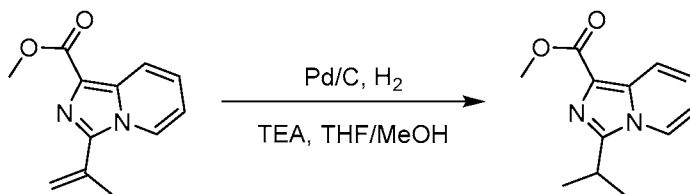


Intermedio 159A: 3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo



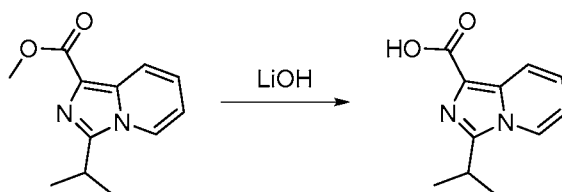
Un tubo de microondas que contenía 3-bromoimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (50 mg, 0,20 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato potásico (44 mg, 0,29 mmol) y K_3PO_4 (125 mg, 0,59 mmol) se purgó con nitrógeno y después se añadieron dioxano (3 ml), H_2O (0,5 ml) y XPhos-G2-Pd-preCat (15,4 mg, 0,020 mmol). La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 159A (34 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 217,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 159B: 3-isopropilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo



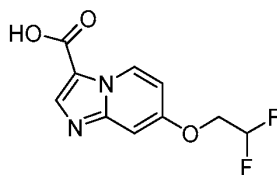
A una solución del Intermedio 159A (34 mg, 0,157 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadieron TEA (0,11 ml, 0,79 mmol) y Pd al 10 %-C (16,7 mg, 0,016 mmol) a ta. La reacción se agitó en un globo de H₂ a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se retiró para dar el producto (34 mg, 100 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 219,1 [M+H]⁺.

Intermedio 159:

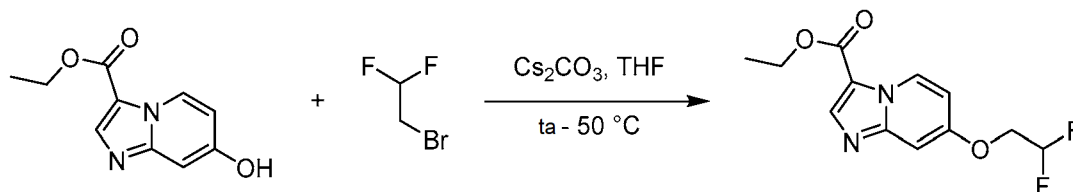


El Intermedio 159 se obtuvo siguiendo un procedimiento de hidrólisis similar a la que se describe en el Intermedio 155. CL-EM (IEN) *m/z*: 205,2 [M+H]⁺.

Intermedio 160: ácido 7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

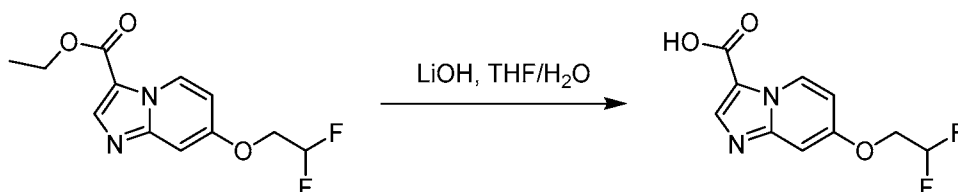


Intermedio 160A: 7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



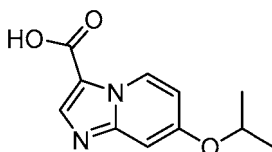
A una solución del Intermedio 89 (50 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 2-bromo-1,1-difluoroetano (70 mg, 0,49 mmol) y Cs₂CO₃ (158 mg, 0,49 mmol) a ta. La reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 160A (42 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,15 (tt, *J* = 54,8, 4,4 Hz, 1H), 4,40 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (td, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM (IEN) *m/z*: 271,0 [M+H]⁺.

Intermedio 160:



El Intermedio 160 se obtuvo siguiendo un procedimiento de hidrólisis similar a la que se describe en el Intermedio 155. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,24 -9,13 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (tt, *J*=54,4, 3,3 Hz, 1H), 4,56 (td, *J*=14,7, 3,3 Hz, 2H). CL-EM (IEN) *m/z*: 243,0 [M+H]⁺.

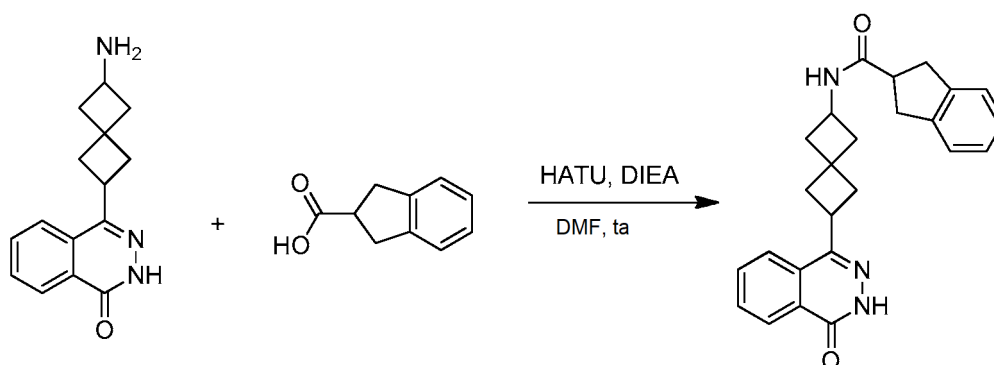
Intermedio 161: ácido 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



5

El Intermedio 161 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Intermedio 160. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (dd, $J=7,7, 0,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,90 (sept, $J=6,1$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J=6,2$ Hz, 6H). CL-EM (IEN) m/z : 221,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 1: *N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxamida.



15 El Intermedio 1 (29 mg, 0,060 mmol) se disolvió en DMF seca (1 ml), después se añadieron ácido 2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (19,5 mg, 0,120 mmol) y DIEA (0,063 ml, 0,360 mmol). Después de agitar durante 5 min a ta, se añadió HATU (22,8 mg, 0,060 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

20 Ejemplo 1 (15,3 mg, rendimiento del 63 %). EM (IEN) m/z : 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,17 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,14 (sext, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 4H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,06 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 1,88 (t, $J=9,8$ Hz, 1H). HPLC TR = 1,52 min (Método E), 1,61 min (Método F).

25 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 1. El Intermedio 1 se acopló con el ácido apropiado. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

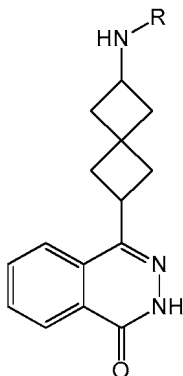
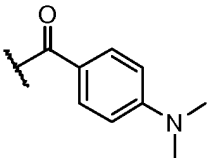
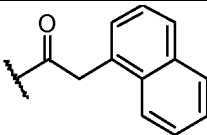
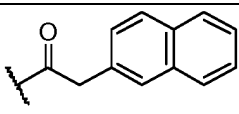
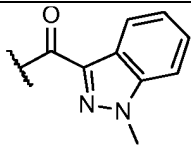
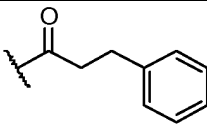


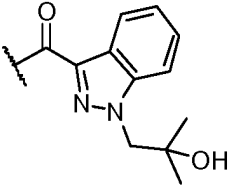
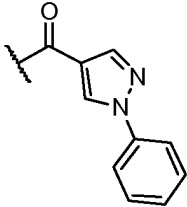
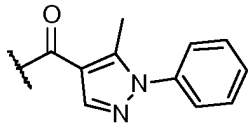
Tabla 1

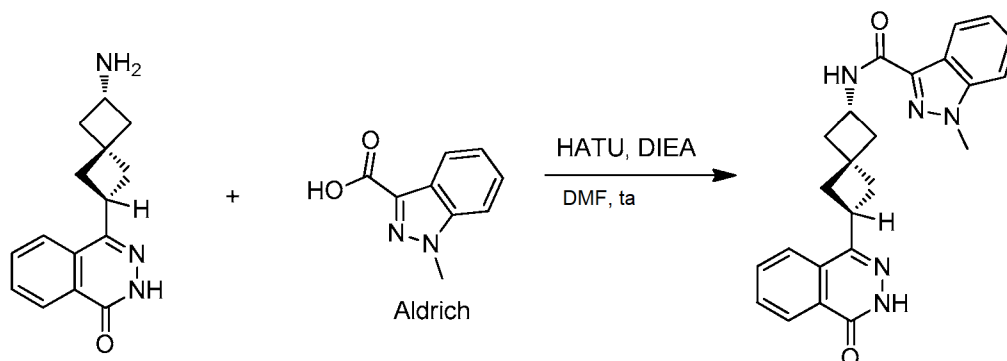
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
2		4-(dimetilamino)- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida	403,2	E: 1,31 F: 1,40	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,33 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,04 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)
3		2-(naftalen-1-il)- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida	424,3	E: 1,58 F: 1,67	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,09 (sext, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> =12,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,07 (t, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H)
4		2-(naftalen-2-il)- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]acetamida	424,1	E: 1,68 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 4,10 (sext, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,05 (t, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 1,87 (t, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H)
5		1-metil- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	414,2	E: 1,61 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,89 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,24-2,07 (m, 2H)
6		<i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida	388,3	E: 1,42 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 3H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,85 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,97 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,80 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
6		<i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida	388,3	E: 1,42 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 3H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,85 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,97 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,80 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)
7		<i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	432,2	E: 1,47 F: 1,47	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,97-7,76 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,18 (c, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H)
8		3-metil- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida	440,25	E: 1,67 F: 1,67	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 3H), 7,74 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 7,52 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 3H), 2,24 (s a, 1H), 2,17 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,99 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H)
9		1-terc-butil- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	406,2	E: 1,44 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,11 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,20 (s a, 1H), 2,14 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 1,97 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H)
10		<i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	426,2	E: 1,71 F: 1,71	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 5H), 7,53 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 4H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
11		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	472,3	E: 1,59 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,14 (s, 6H)
12		<i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	436,2	E: 1,57 F: 1,57	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96-7,78 (m, 4H), 7,52 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,24 (s a, 1H), 2,19 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 2,02 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)
13		5-metil- <i>N</i> -[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	440,2	E: 1,54 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 4,39-4,25 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 2,70-2,52 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,03 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

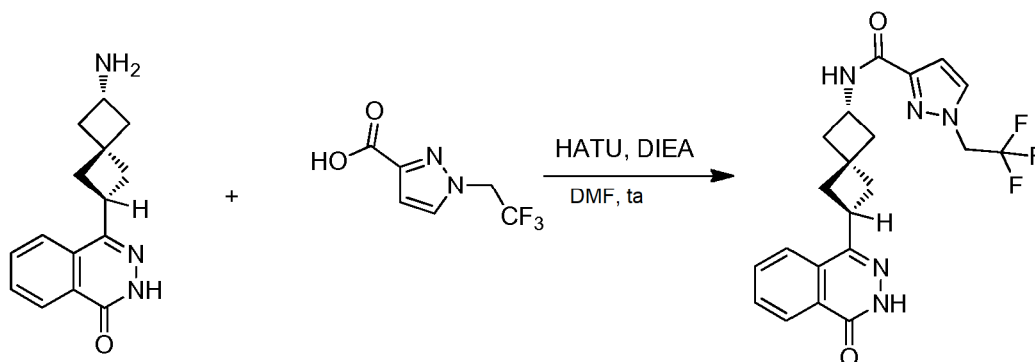
Ejemplo 14: 1-Metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida

5

El Intermedio 2 (13 mg, 0,035 mmol) se disolvió en DMF seca (1 ml), después se añadieron ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (12,4 mg, 0,070 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,211 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min a ta, se añadió HATU (20 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

10 Ejemplo 14 (11,2 mg, rendimiento del 75 %). EM (IEN) *m/z*: 414,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,98-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 4H), 2,24-2,09 (m, 2H). HPLC TR = 1,57 min (Método E), 1,52 min (Método F).

Ejemplo 15: *N*-[(*aR*)-6-(4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



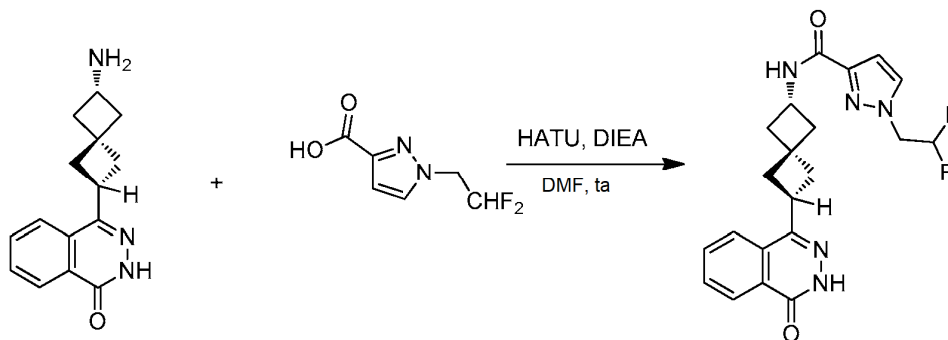
5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 14, el acoplamiento del Intermedio 2 (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (13,7 mg, 0,070 mmol) proporcionó el Ejemplo 15 (11,7 mg, rendimiento del 77 %). EM (IEN) *m/z*: 432,2 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,89-7,79 (m, 2H), 6,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,20 (c, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,33 (sext, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). HPLC TR = 1,34 min (Método E), 1,39 min (Método F).

10

Ejemplo 16: 1-(2,2-Difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida

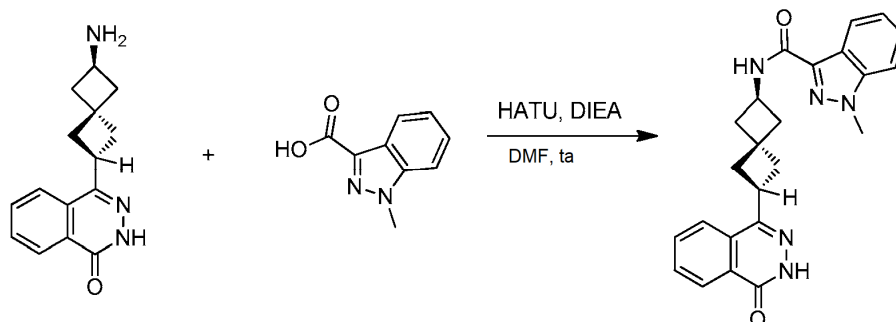
15



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 14, el acoplamiento del Intermedio 2 (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (12,4 mg, 0,070 mmol) proporcionó el Ejemplo 16 (11,4 mg, rendimiento del 78 %). EM (IEN) *m/z*: 414,2 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,27 (dd, *J*=14,8, 8,1 Hz, 2H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,56-6,25 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,89 (quint., *J*=8,2 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H). HPLC TR = 1,23 min (Método E), 1,27 min (Método F).

20

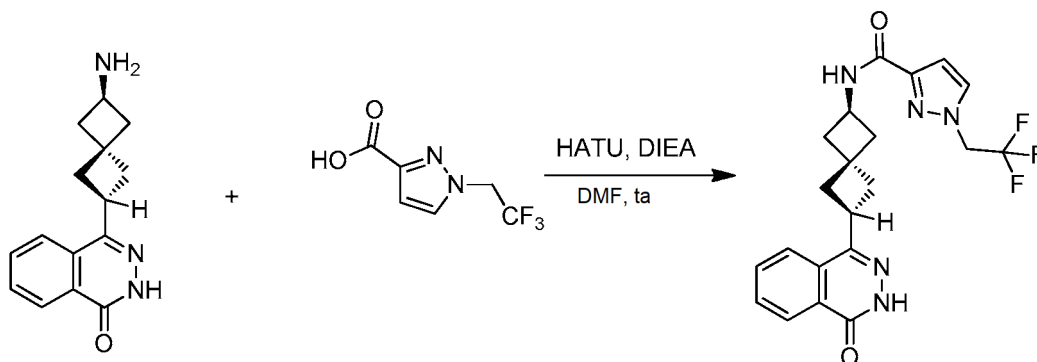
25 Ejemplo 17: 1-Metil-*N*-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida



El Intermedio 3 (13 mg, 0,035 mmol) se disolvió en DMF seca (1 ml), después se añadieron ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (12,40 mg, 0,070 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,211 mmol) se añadieron. Después de agitar durante 5 min a ta, se añadió HATU (20,1 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

5 Ejemplo 17 (9,7 mg, rendimiento del 67 %). EM (IEN) *m/z*: 414,2 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 2H). HPLC TR = 1,57 min (Método E), 1,57 min (Método F).

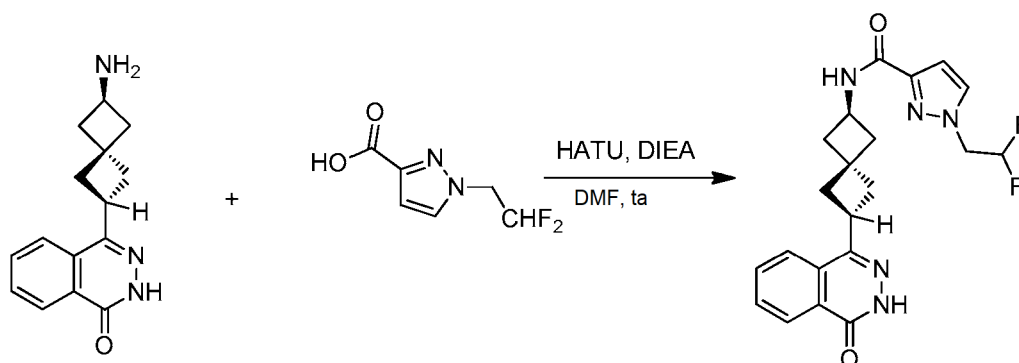
10 Ejemplo 18: *N*-[(*aS*)-6-(4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, el acoplamiento del Intermedio 3 (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (13,7 mg, 0,070 mmol) proporcionó el Ejemplo 18 (10,7 mg, rendimiento del 71 %). EM (IEN) *m/z*: 432,2 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 6,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,21 (c, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,33 (sext, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H). HPLC TR = 1,39 min (Método E), 1,39 min (Método F).

20

Ejemplo 19: 1-(2,2-Difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida



25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, el acoplamiento del Intermedio 3 (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (12,4 mg, 0,070 mmol) proporcionó el Ejemplo 19 (9,9 mg, rendimiento del 67 %). EM (IEN) *m/z*: 414,2 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,27 (dd, *J*=14,8, 8,1 Hz, 2H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,56-6,25 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,89 (quint., *J*=8,2 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H). HPLC TR = 1,27 min (Método E), 1,27 min (Método F).

30

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 14. El Intermedio 2 se acopló con el ácido apropiado. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 14, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

35

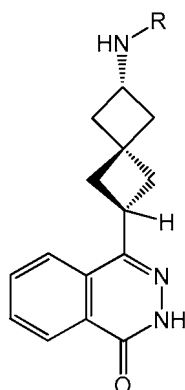
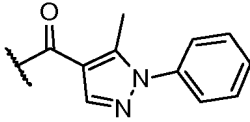
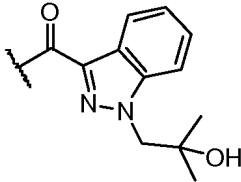
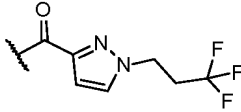
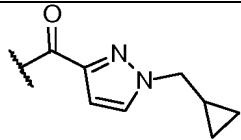
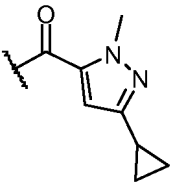
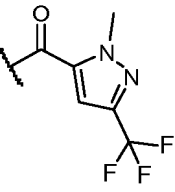
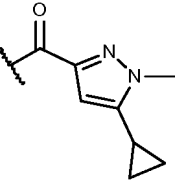
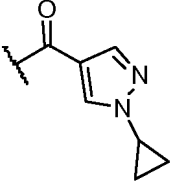
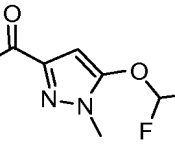


Tabla 2

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
20		5-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	440,4	E: 1,56 F: 1,56	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 2H), 7,60-7,41 (m, 5H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H)
21		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	472,5	E: 1,57 F: 1,57	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
22		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	446,3	E: 1,53 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 2H), 7,99-7,71 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 4,42 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,11-1,98 (m, 1H)
23		1-(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	404,4	E: 1,51 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,95-7,77 (m, 4H), 6,61 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 4,31 (sext, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 3,92-3,79 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,27 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,37 (c, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H)

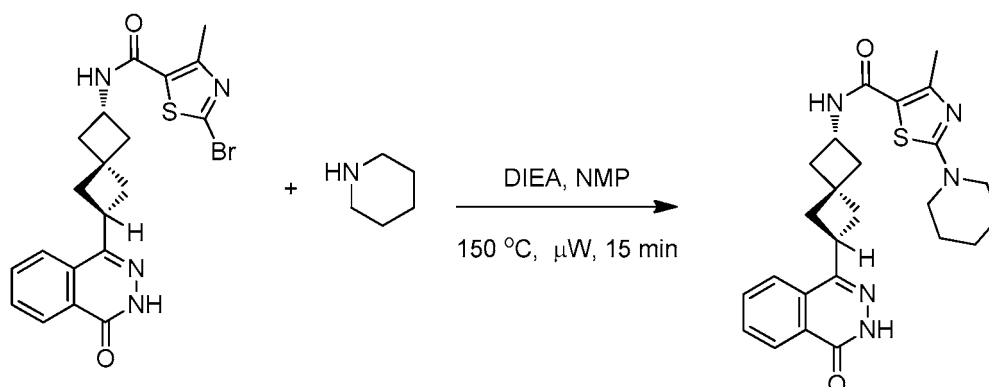
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
24		3-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	404,6	E: 1,51 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,01 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 0,86 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 0,59 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H)
25		1-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	432,2	E: 1,72 F: 1,72	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H)
26		5-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	404,2	E: 1,51 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,01 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,59 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 2H)
27		1-ciclopropil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	390,2	E: 1,22 F: 1,14	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,76 (m, 3H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,87 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,96 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 2H)
28		5-(difluorometoxi)-1-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	430,1	E: 1,46 F: 1,47	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,99-7,81 (m, 4H), 7,24 (t, <i>J</i> =72,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,31 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
29		1-ciclopropil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	390,2	E: 1,40 F: 1,41	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 5H), 6,57 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 4,31 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,77 (tt, <i>J</i> =7,3, 3,7 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 2H)
30		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	422,2	E: 1,22 F: 1,22	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,32 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,26 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,06 (s, 6H)
31		6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-mehtylpropil)- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	490,2	E: 1,56 F: 1,54	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,9; 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,75 (m, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,37 (sext, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,86 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 4H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,10 (s, 6H)
32		1-(2,2-difluoroetil)-3-metil- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida			RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,97-7,81 (m, 3H), 6,34 (tt, <i>J</i> = 54,5, 3,4 Hz, 1H), 4,56 (td, <i>J</i> =15,4, 3,2 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,97 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

Ejemplo 33: 4-Metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)tiazol-5-carboxamida.



El Intermedio 22 (10 mg, 0,022 mmol), piperidina (0,016 ml, 0,16 mmol) y DIEA (0,038 ml, 0,22 mmol) se disolvieron en NMP anhidro (1,5 ml). Después, el vial de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con TFA (pocas gotas), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 33 (7,6 mg, rendimiento del 69 %). EM (IEN) m/z: 464,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,62 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,11-7,94 (m, 3H), 7,88 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,37 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 4,02 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 5H), 2,50-2,42 (m, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,15 (t, J=9,9 Hz, 1H), 1,72 (s a, 6H). HPLC TR = 1,21 min (Método E), 1,40 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 33. El Intermedio 22 se acopló con la amina. Se podrían usar varios disolventes distintos al descrito en el Ejemplo 33, tales como BOP, DBU, DABCO. Se podrían usar varios disolventes distintos al descrito en el Ejemplo 33, tales como DMF, *n*-butanol, DMPU, THF.

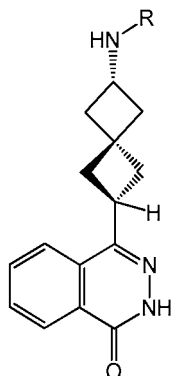


Tabla 3

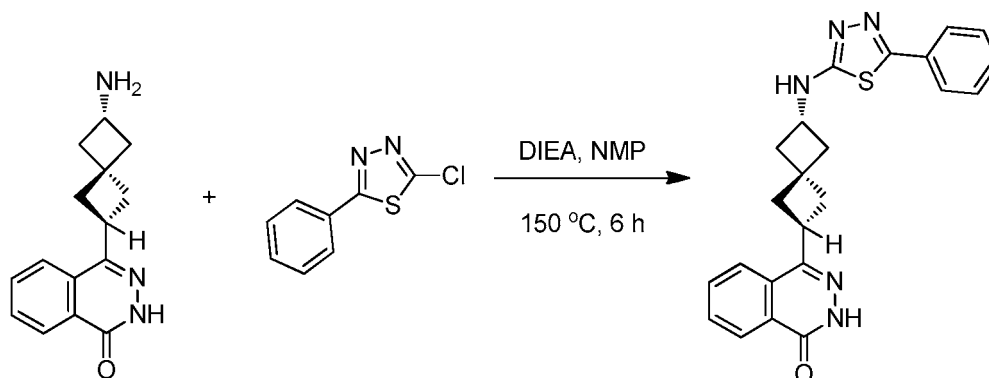
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
34		4-metil-2-(morfolin-4-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	466,1	E: 1,14 F: 1,34	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,98-7,75 (m, 4H), 4,23 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,87 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,68 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,43-3,31 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 6H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,01 (t, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
35		4-metil-N[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	450,2	E: 1,39 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08-7,92 (m, 3H), 7,85 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 6H), 2,49-2,41 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 5H)
36		2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	468,3	E: 1,20 F: 1,43	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,75 (m, 3H), 5,43 (d, J= 52,8 Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,87 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 4H), 2,25-2,09 (m, 3H), 2,01 (t, J= 9,9 Hz, 1H)
37		2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	468,3	E: 1,20 F: 1,43	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 5,39 (d, J= 53,9 Hz, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,83 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,46 (s a, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H)
38		2-[(3S)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	475,2	E: 1,19 F: 1,36	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,80 (dd, J=12,1, 6,4 Hz, 3H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,83 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,46 (s a, 4H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 4H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H)
39		2-[(3R)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	475,2	E: 1,18 F: 1,36	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 4,17 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,83 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 2,46 (s a, 4H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 4H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, J= 9,9 Hz, 1H)

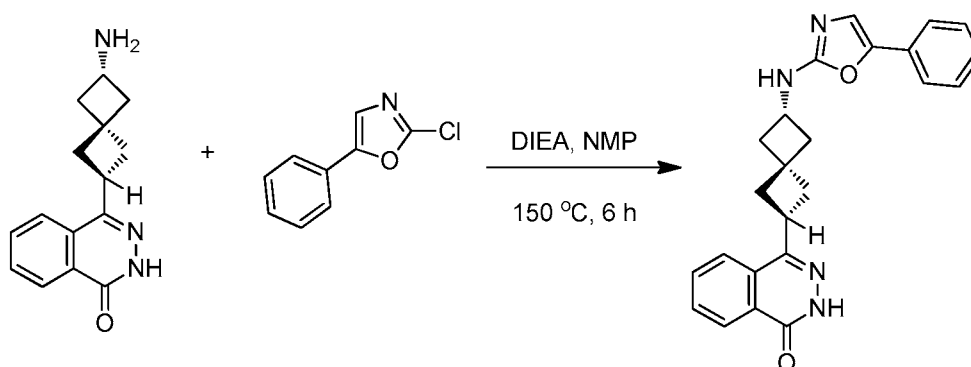
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
40		rel-2-[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il]-4-metil-N[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	462,3	E: 1,24 F: 1,54	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,82 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,29 (s a, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,46 (s a, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,97 (c, <i>J</i> =10,2 Hz, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H), 0,80-0,71 (m, 1H), 0,54 (s a, 1H)
41		2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metil-N[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	486,2	E: 1,38 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,96-7,77 (m, 4H), 4,29-4,13 (m, 1H), 3,93-3,76 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,01 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)
42		2-(ciclopropilamino)-4-metil-N[(<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	436,2	E: 1,07 F: 1,30	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,24-1,96 (m, 4H), 0,72 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 2H), 0,52 (s a, 2H)

Ejemplo 43: 4-((*aR*)-6-((5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona

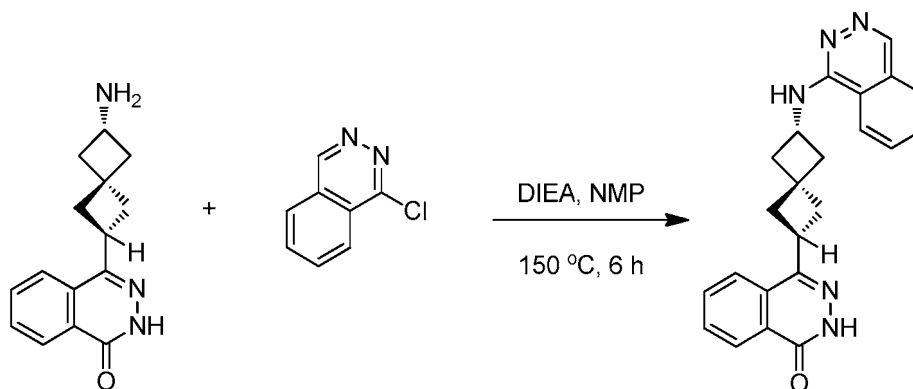
- 5 El Intermedio 2, HCl (16 mg, 0,055 mmol) y DIEA (0,096 ml, 0,55 mmol) se disolvieron en NMP (1,5 ml) y se añadió 2-cloro-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (27,0 mg, 0,137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 43 (11,4 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 50 %). EM (IEN) *m/z*: 416,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,24 (dd, *J*= 12,8; 7,3 Hz, 2H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,74 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,51-7,37 (m, 3H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,90 (quint., *J*=8,4 Hz, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,94 (dd, *J*=11,1, 8,4 Hz, 1H). HPLC TR = 1,51 min (Método E), 1,68 min (Método F).

Ejemplo 44: 4-((*aR*)-6-((5-feniloxazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona(2*H*)-ona



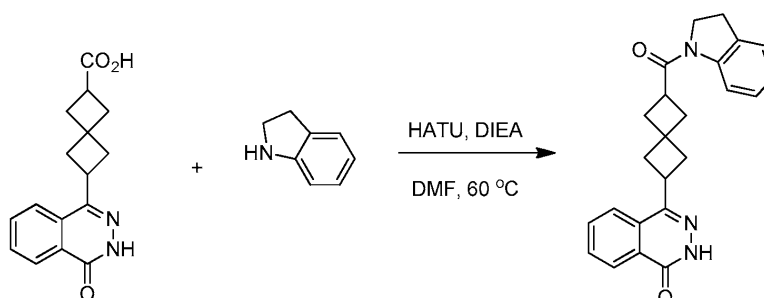
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, el acoplamiento del Intermedio 2, HCl (16 mg, 0,055 mmol) y 2-cloro-5-feniloxazol (24,6 mg, 0,137 mmol) proporcionó el Ejemplo 44 (6,4 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 29 %). EM (IEN) m/z : 399,4 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,43 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H), 8,23 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,24 (quint., $J=8,7$ Hz, 1H), 3,84 (quint., $J=8,3$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J=9,9$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J=10,2$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J=8,2$ Hz, 3H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H). HPLC TR = 1,55 min (Método E), 1,54 min (Método F).

Ejemplo 45: 4-((*aR*)-6-(Phthalazin-1-ilamino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, el acoplamiento del Intermedio 2, HCl (16 mg, 0,055 mmol) y 1-clorofthalazina (22,56 mg, 0,137 mmol) proporcionó el Ejemplo 45 (2,4 mg, rendimiento del 11 %). EM (IEN) m/z : 384,4 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,20-8,08 (m, 3H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,61 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H), 2,31-2,20 (m, 1H). HPLC TR = 1,14 min (Método E), 1,40 min (Método F).

Ejemplo 46: 4-(6-(Indolin-1-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona(2*H*)-ona

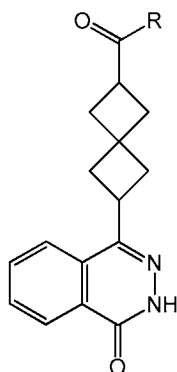


El Intermedio 4 (20 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF seca (1 ml), después se añadieron indolina (0,014 ml, 0,13 mmol) y DIEA (0,067 ml, 0,38 mmol). Después de agitar durante 5 min a ta, se añadió HATU (24,3 mg, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el Ejemplo 46 (20,0 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 77 %). EM (IEN) m/z : 386,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,25 (d,

$J=7,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,86 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 3,11 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,57 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,48-2,33 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,15 (d, $J=8,5$ Hz, 1H). HPLC TR = 1,78 min (Método E), 1,78 min (Método F).

5

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 46. El Intermedio 4 se acopló con la amina apropiada. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 46, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

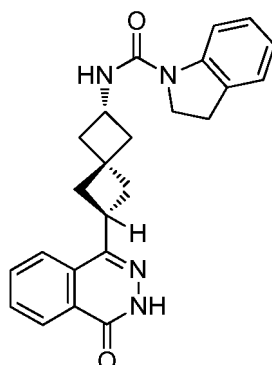


10

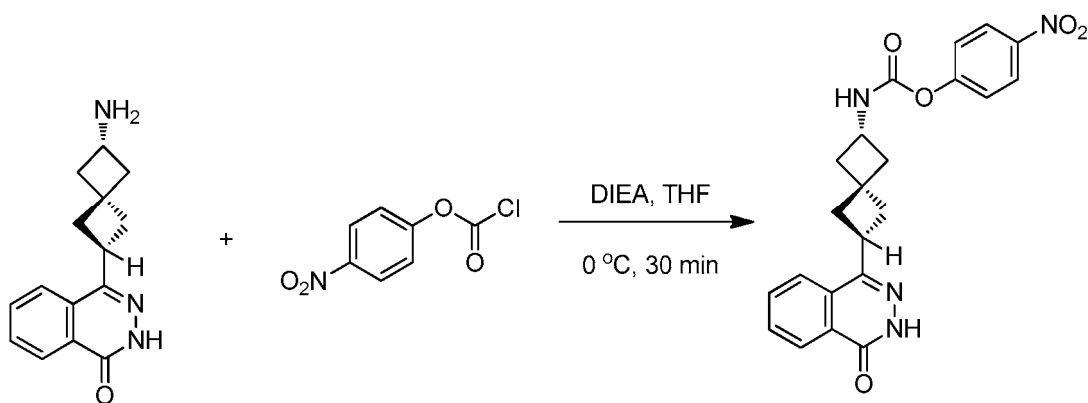
Tabla 4

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
47		4-[6-(2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona	386,2	E: 1,64 F: 1,64	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 4H), 4,74 (s a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (quint., $J=8,3$ Hz, 1H), 3,28 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 2,62- 2,55 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,30- 2,23 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H)
48		N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida	382,4	E: 1,31 F: 1,31	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,24 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 3,85 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 3,28 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H)
49		N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida	365,2	E: 1,38 F: 1,38	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,24 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,85 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J=$ 8,2 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,43- 2,32 (m, 7H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,18- 2,11 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H)

15 Ejemplo 50: N-((aR)-6-(4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida.

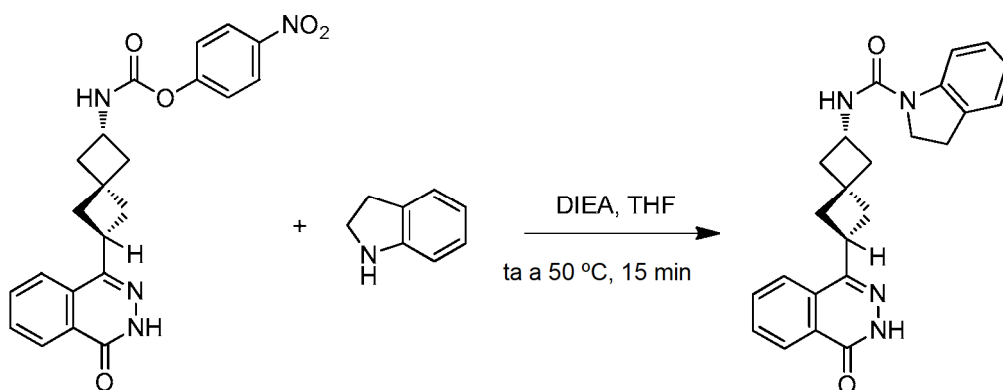


Ejemplo 50A: ((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo.



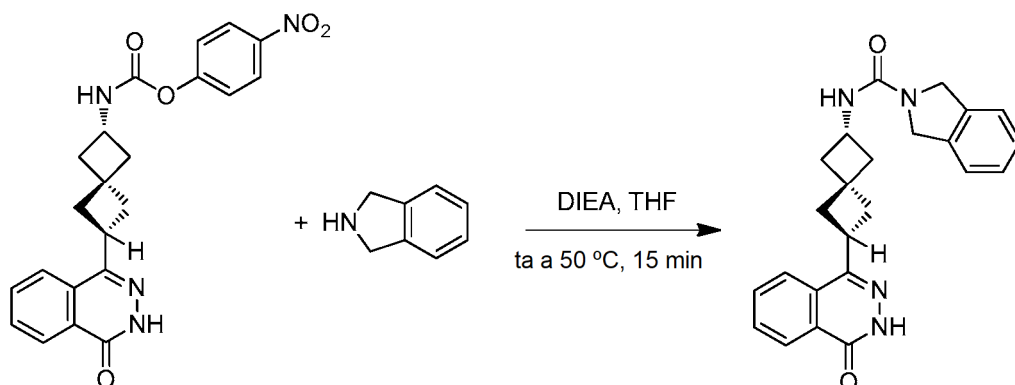
El Intermedio 2, HCl se suspendió en THF anhidro (3 ml) y se añadió DIEA (0,049 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (27,4 mg, 0,136 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana y el Ejemplo 50A se usó como tal en la etapa de formación de urea posterior. EM (IEN) m/z: 421,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 50:

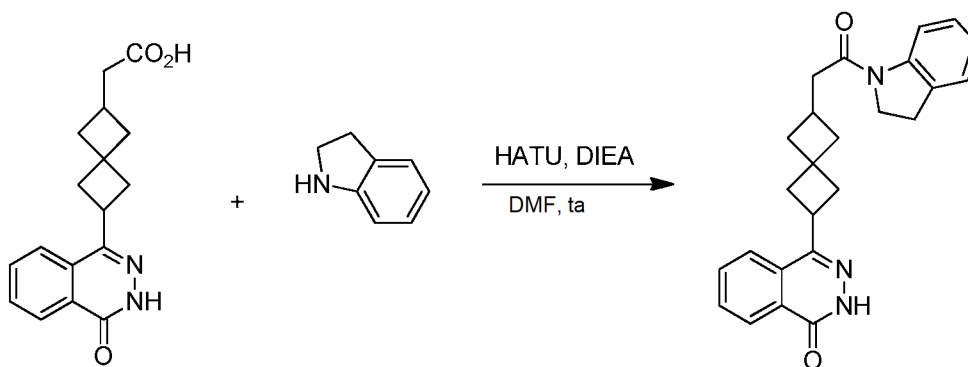


Se disolvieron indolina (0,016 ml, 0,14 mmol) y DIEA (0,029 ml, 0,17 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) y se añadió el Ejemplo 50A (0,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min y después a 50 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 50 (13,1 mg, rendimiento del 58 %). EM (IEN) m/z: 401,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 3H), 7,12 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,05 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,13 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,08 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,02 (t, J = 10,1 Hz, 1H). HPLC TR = 1,64 min (Método E), 1,64 min (Método F).

Ejemplo 51: N-((aR)-6-(4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida.

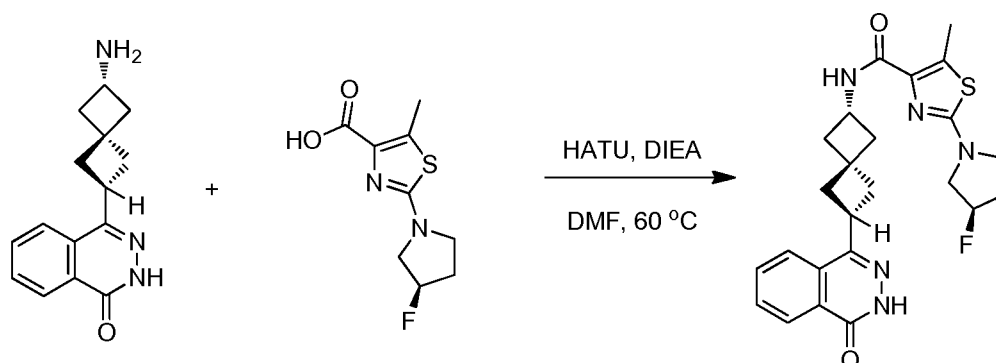


- De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50, la reacción del Ejemplo 50A (0,056 mmol) e isoindolina (0,016 ml, 0,140 mmol) proporcionó Ejemplo 51 (16,4 mg, rendimiento del 73 %). EM (IEN) m/z : 401,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,41 (s, 1H), 8,21 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,90-7,76 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 4H), 6,40 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,53 (s, 4H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,84 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 2,53 (s a, 1H), 2,37-2,25 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,94 (t, $J=9,9$ Hz, 1H). HPLC TR = 1,53 min (Método E), 1,53 min (Método F).
- 10 Ejemplo 52: 4-(6-(2-(Indolin-1-il)-2-oxoetil)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



- El Intermedio 5 (5,1 mg, 0,017 mmol) se disolvió en DMF seca (1 ml), después se añadieron indolina (3,5 μ l, 0,031 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,093 mmol). Después de agitar durante 5 min a ta, se añadió HATU (5,9 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 52 (2,0 mg, rendimiento del 32 %). EM (IEN) m/z : 400,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,24 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,20 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,83 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 3,59 (s a, 2H), 3,11 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,42 (s a, 1H), 2,34 (d, $J=9,2$ Hz, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,87 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). HPLC TR = 1,88 min (Método E), 1,88 min (Método F).

- Ejemplo 53: 2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida



El Intermedio 2, HCl y el Intermedio 23 se acoplaron de la manera descrita en el Ejemplo 14 para proporcionar el
 Ejemplo 53 (36,8 mg, rendimiento del 86 %). EM (IEN) m/z: 468,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (s, 1H),
 8,25 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,97 (d a, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 5,38 (d, $J=52,8$ Hz, 1H), 4,32-
 4,20 (m, 1H), 3,88 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 3,77-3,63 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,30-
 2,12 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 1H). HPLC TR = E: 1,56 F: 1,73.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon usando un procedimiento similar como se muestra en el Ejemplo
 33. El Intermedio 24 se acopló con la amina. Se podrían usar varias bases distintas a la descrita en el Ejemplo 33,
 tales como BOP, DBU, DABCO. Se podrían usar varios disolventes distintos al descrito en el Ejemplo 33, tales como
 DMF, *n*-butanol, DMPU, THF.

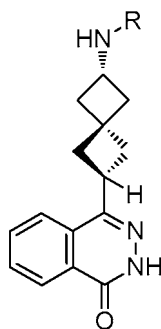


Tabla 5

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
54		2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	486,2	E: 1,80 F: 1,84	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,03 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,87 (t a, J=12,6 Hz, 3H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H)
55		2-((S)-3-cianopirrolidin-1-il)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	475,3	E: 1,52 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,88 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,56 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,31-2,12 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H)
56		2-((R)-3-cianopirrolidin-1-il)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	475,2	E: 1,53 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,89 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,31-2,13 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
57		2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)tiazol-4-carboxamida	486,3	E: 1,68 F: 1,72	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d a, J=7,1 Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 3H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,03 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
59		5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3] heptan-2-il)-2-((S)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida	518,2	E: 2,01 F: 2,02	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,96 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 4,75 (t a, J=7,7 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,88 (t a, J=8,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41-2,31 (m, 3H), 2,19 (d a, J=8,4 Hz, 3H), 2,11-1,96 (m, 4H)
60		5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3] heptan-2-il)-2-((R)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida	518,2	E: 2,00 F: 2,02	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 4,77 (t a, J=7,6 Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,19 (d a, J=6,7 Hz, 3H), 2,12-1,97 (m, 4H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 14. El Intermedio 2 se acopló con el ácido apropiado. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 14, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

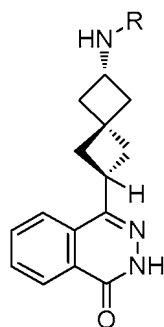


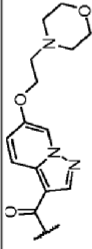
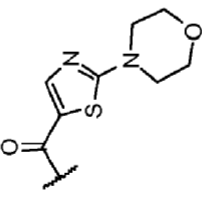
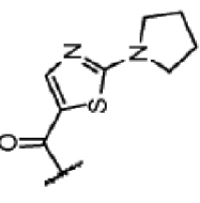
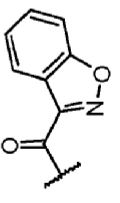
Tabla 6

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
61		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	502,3	E: 1,60 F: 1,61	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,32 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,67 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,12 (s, 6H)
62		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	502,4	E: 1,62 F: 1,60	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,32 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,21 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,9; 1,8 Hz, 1H), 4,40 (sext, J=8,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,15 (s, 6H)
63		6-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]pindin-3-carboxamida	430,5	E: 1,44 F: 1,41	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,44 (d a, J=5,5 Hz, 2H), 8,25 (t a, J=8,4 Hz, 2H), 8,07 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,24 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)

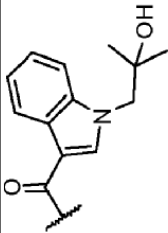
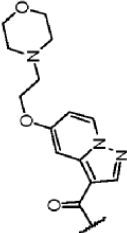
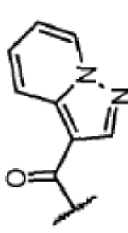
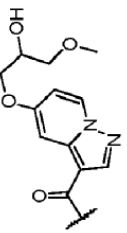
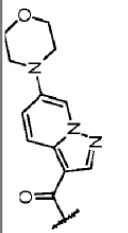
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
64		5-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	430,4	E: 1,40 F: 1,45	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,64-8,53 (m, 1H), 8,50-8,38 (m, 1H), 8,30-8,13 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,70 (dd, J=7,5; 2,6 Hz, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H)
65		5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	490,4	E: 1,65 F: 1,64	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,42 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,33 (td, J=9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
66		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrólo[2,3-b]píridin-3-carboxamida	472,4	E: 1,33 F: 1,40	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,31-8,17 (m, 4H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,06 (t a, J=9,9 Hz, 1H), 1,07 (s, 6H)
67		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	488,4	E: 1,41 F: 1,38	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 2H), 8,24 (dd, J=11,1, 8,1 Hz, 2H), 8,08 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,22 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
68		6-(2-morfolinoetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	529,5	E: 1,16 F: 1,34	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d a, J=7,6 Hz, 2H), 8,10 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,28 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,54 (s, 4H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
69		2-morfolino-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)tiazol-5-carboxamida	452,4	E: 1,26 F: 1,33	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,35 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 3H), 4,26 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,70 (t, J=4,9 Hz, 4H), 3,43 (t, J=4,7 Hz, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,01 (t, J=9,9 Hz, 1H)
70		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida	436,4	E: 1,21 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 4,25 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 5H)
71		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	401,4	E: 1,73 F: 1,75	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 9,25 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,22 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,04 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,69 (t a, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 4H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H)

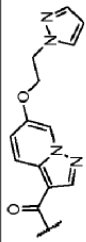
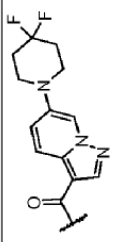
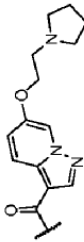
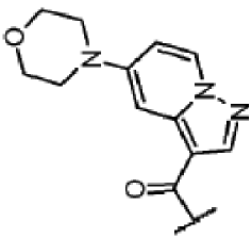
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
72		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	471,3	E: 1,52 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 2,57 (d a, J=11,6 Hz, 1H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,01 (t a, J=9,9 Hz, 1H), 1,06 (s, 6H)
73		5-(2-morfolinoetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	529,3	E: 1,12 F: 1,35	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,17 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,52 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=7,3, 2,4 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,17 (t a, J=5,3 Hz, 2H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 4H), 2,74 (t a, J=5,5 Hz, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,04 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
74		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	400,2	E: 1,33 F: 1,34	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,06 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,93 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H)
75		5-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	504,4	E: 1,28 F: 1,30	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,20 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,49 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=7,5, 2,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,03-3,84 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H)
76		6-morfolino-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	485,2	E: 1,28 F: 1,28	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,47 (d a, J=9,4 Hz, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,75 (s a, 4H), 3,09 (s a, 4H), 2,62 (s a, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

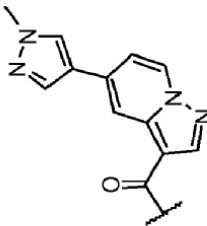
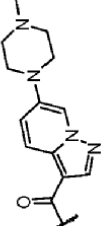
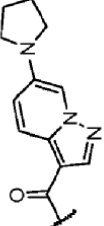
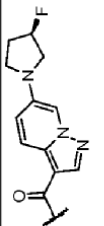
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
77		5-(2-hidroxi-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	460,1	E: 1,26 F: 1,24	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,52 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (dd a, J=11,3, 7,6 Hz, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,03 (t a, J=4,6 Hz, 2H), 3,86 (t a, J=8,2 Hz, 1H), 3,72 (s a, 2H), 2,57 (s a, 2H), 2,40-2,26 (m, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H)
78		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida	401,2	E: 1,52 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,48 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,93 (d a, J=10,3 Hz, 2H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,75 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,44-2,31 (m, 4H), 2,25 (s a, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H)
79		6-(difluorometoxi)-N-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	466,2	E: 1,44 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,45 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
80		6-12,2-difluorometoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	480,1	E: 1,53 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,10 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,32 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 6,42 (t a, J=54,3 Hz, 1H), 4,49-4,30 (m, 3H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,61 (d a, J=12,2 Hz, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H)

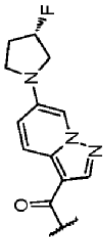
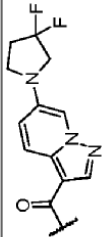
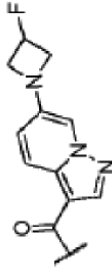
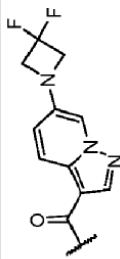
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
81		6-(2-(1H-pirazol-1-yl)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	510,3	E: 1,11 F: 1,39	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,46 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 8,26 (t a, J=7,2 Hz, 2H), 8,05 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (d a, J=9,7 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52 (d a, J=4,8 Hz, 2H), 4,41 (t a, J=4,7 Hz, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
82		6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	519,1	E: 1,62 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28-8,20 (m, 3H), 8,04 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,49 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,55 (d a, J=13,8 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,11 (t a, J=13,6 Hz, 4H), 2,06-1,99 (m, 1H)
83		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(2-pirolidin-1-il)etoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	513,1	E: 1,01 F: 1,05	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,45 (d a, J=6,2 Hz, 2H), 8,26 (t a, J=7,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,25 (d a, J=9,7 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,12 (t a, J=5,5 Hz, 2H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,81 (t a, J=5,5 Hz, 2H), 2,61 (d a, J=11,1 Hz, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,53 (s a, 4H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,68 (s a, 4H)
84		5-morfolino-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	485,2	E: 1,26 F: 1,29	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,50 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,08 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,76 (s a, 4H), 3,23 (s a, 4H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 2,02 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

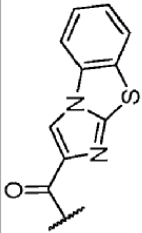
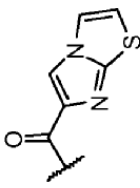
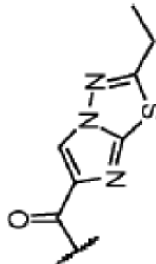
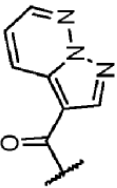
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
85		5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	480,1	E: 1,26 F: 1,27	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,72 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,27 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,06 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
86		6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	498,3	E: 0,97 F: 1,08	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (t a, J=8,0 Hz, 2H), 8,21 (s a, 1H), 8,06 (d a, J=9,7 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,48 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,91 (c, J=8,4 Hz, 1H), 3,37 (s a, 8H), 3,26 (s a, 3H), 2,93 (s a, 2H), 2,63 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
87		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	469,3	E: 1,52 F: 1,60	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,15 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,18 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,96 (s a, 4H)
88		6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	487	E: 1,43 F: 1,45	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,17 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,04 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,22 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 5,47 (d a, J=54,9 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,61 (d a, J=11,5 Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

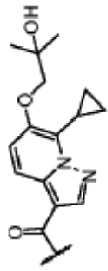
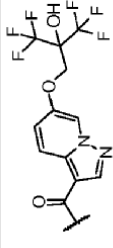
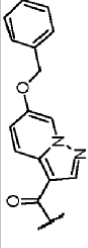
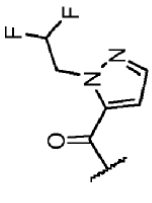
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
89		6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-yl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	487,2	E: 1,43 F: 1,46	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,17 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,22 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 5,46 (d a, J=53,0 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 2,61 (d a, J=11,8 Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
90		6-(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	505,3	E: 1,53 F: 1,56	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,20 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,25 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,73 (t a, J=13,2 Hz, 2H), 3,51 (t a, J=7,7 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
91		6-(3-fluoroazetidin-1-yl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	473,2	E: 1,36 F: 1,39	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,20 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,00 (d a, J=9,4 Hz, 1H), 5,49 (d a, J=57,4 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 2H), 3,95 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 3,89 (d a, J=8,1 Hz, 2H), 2,61 (d a, J=11,6 Hz, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
92		6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	491,3	E: 1,46 F: 1,49	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (t a, J=8,7 Hz, 2H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,06 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,33 (t a, J=12,2 Hz, 4H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,61 (d a, J=11,3 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)

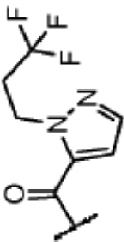
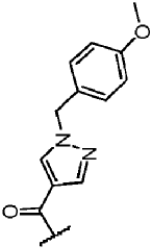
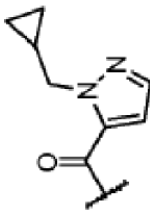
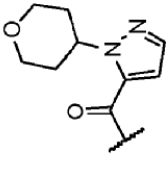
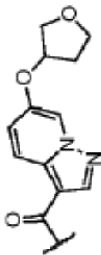
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
93		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)benzo[d]imidazol[2,1-b]tiazol-2-carboxamida	455,9	E: 1,73 F: 1,74	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,39 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,46 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,89 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,19 (d a, J=6,4 Hz, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H)
94		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazol[2,1-b]tiazol-6-carboxamida	406,1	E: 1,39 F: 1,33	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,42 (s, 1H), 8,26 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d a, J=4,0 Hz, 1H), 7,87 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,32 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,84 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,40-2,29 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,13 (d a, J=5,2 Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H)
95		2-etil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida	435	E: 1,57 F: 1,57	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,88 (t a, J=8,2 Hz, 1H), 3,09 (c, J=7,5 Hz, 2H), 2,54 (s a, 2H), 2,42-2,23 (m, 4H), 2,18 (s a, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,33 (t a, J=7,3 Hz, 3H)
96		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-b]piridazina-3-carboxamida	401,1	E: 1,12 F: 1,12	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,53 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,41 (dd, J=8,9; 4,3 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,91 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H)

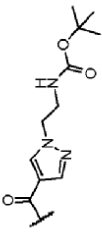
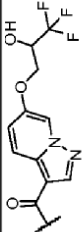
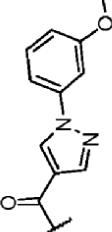
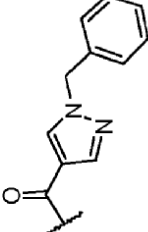
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
97		7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	528,3	E: 1,61 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32-8,20 (m, 2H), 8,03 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,46 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,69-2,55 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,48 (d a, J=3,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,05 (dd a, J=8,6, 2,1 Hz, 2H)
98		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi) pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	596,3	E: 1,78 F: 1,82	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 (t a, J=9,2 Hz, 2H), 8,12 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,27 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
99		6-(benciloxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	506,1	E: 1,79 F: 1,79	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,49 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,41 (t a, J=7,4 Hz, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,32 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (t a, J=11,7 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
100		1-(2,2-difluoroetil)- <i>N</i> ((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	414,2	E: 1,42 F: 1,42	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,73 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,31 (t a, J=55,5 Hz, 1H), 5,04-4,86 (m, 2H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,22 (t a, J=9,4 Hz, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

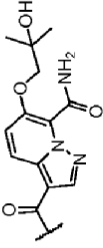
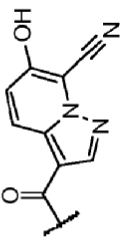
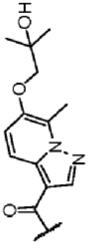
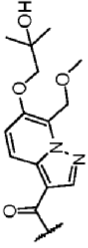
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
101		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	446,2	E: 1,60 F: 1,60	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,66 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,73 (t a, J=6,9 Hz, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,21 (t a, J=9,8 Hz, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
102		1-(4-metoxibencil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	470,1	E: 1,49 F: 1,49	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,19 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,22 (d a, J=8,4 Hz, 2H), 6,91 (d a, J=8,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,87 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59 (s a, 1H), 2,42-2,27 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,96 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
103		1-(ciclopropilmetil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	404,3	E: 1,51 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,61 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (d a, J=7,1 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 3H), 2,21 (t a, J=9,6 Hz, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,21 (d a, J=7,1 Hz, 1H), 0,40 (d a, J=7,2 Hz, 2H), 0,30 (d a, J=4,3 Hz, 2H)
104		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	434,3	E: 1,36 F: 1,36	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,62 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,29 (t a, J=11,5 Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,94 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 3,89 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 3,40 (t a, J=11,9 Hz, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,43-2,28 (m, 3H), 2,21 (t a, J=9,4 Hz, 2H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,79 (d a, J=11,3 Hz, 2H)
105		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	486,2	E: 1,41 F: 1,41	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,45 (s a, 2H), 8,28 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,24 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 4H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
106		(2-(4-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	493	E: 1,34 F: 1,33	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,16 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 3H), 6,92 (s a, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,12 (t a, J=5,8 Hz, 2H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,28 (d a, J=5,9 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,34 (s, 9H)
107		<i>N</i> -((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi) pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	528,1	E: 1,44 F: 1,39	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,23 (d a, J=9,7 Hz, 1H), 4,40 (d a, J=3,5 Hz, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,22 (dd a, J=10,5, 3,2 Hz, 1H), 4,11 (dd a, J=10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,84 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,49 (s a, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,99 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
108		1-(3-metofenil)- <i>N</i> -((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	456,3	E: 1,62 F: 1,61	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,37 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 4,39-4,25 (m, 1H), 3,89 (t a, J=8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,44-2,29 (m, 3H), 2,23 (s a, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,01 (t a, J=9,8 Hz, 1H)
109		1-bencil- <i>N</i> -((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	440,1	E: 1,54 F: 1,58	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d a, J=7,0 Hz, 1H), 7,90 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,88-7,76 (m, 3H), 7,35 (d a, J=7,0 Hz, 2H), 7,31 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 7,24 (d a, J=7,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,88 (t a, J=8,1 Hz, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,19 (s a, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,97 (t a, J=10,1 Hz, 1H)

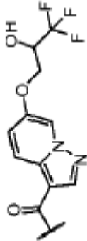
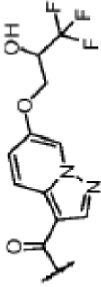
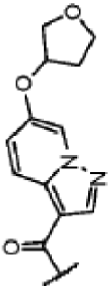
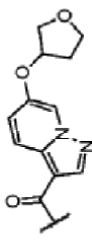
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
110		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N ₃ -((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3,7-dicarboxamida	531,3	E: 1,16 F: 1,15	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,58 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,19 (s, 6H)
111		7-ciano-6-hidroxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	441	E: 1,31 F: 0,97	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s a, 1H), 8,29-8,23 (m, 2H), 8,22 (d a, J=6,8 Hz, 1H), 7,97 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,84 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,34 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 3,90 (t a, J=8,3 Hz, 1H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,21 (d a, J=8,8 Hz, 2H), 2,03 (t a, J=9,7 Hz, 1H)
112		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	501,9	E: 1,52 F: 1,57	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d a, J=7,6 Hz, 2H), 8,07 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,51 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,24 (s, 6H)
113		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	532,1	E: 1,47 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,56 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,63 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
114		5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	404,9	E: 1,70 F: 1,70	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,73 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 5H), 4,37 (sext, J=8,2 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,49 (s a, 3H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,24-2,10 (m, 2H)
115		1-(4-metoxifenil)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	471	E: 1,73 F: 1,72	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,70 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,52 (d a, J=8,9 Hz, 2H), 7,15 (d a, J=8,9 Hz, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 5H), 2,25-2,10 (m, 2H)
116		1-(3-metilfenil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	456,9	E: 1,71 F: 1,70	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,08 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,89 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H)
117		1-(2-metoxifenil)-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	471	E: 1,71 F: 1,71	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,70 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,63 (t a, J=7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H)
118		5-(4-fluorofenil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	445,9	E: 1,74 F: 1,74	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,28 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,29-8,20 (m, 3H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,52 (t a, J=8,9 Hz, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H)

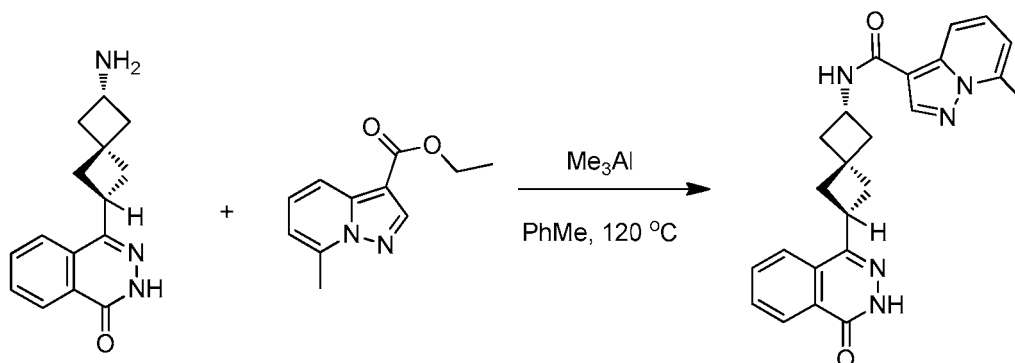
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
119 ¹		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi) pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	528,1	E: 1,54 F: 1,60	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,10 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,27 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,44 (d a, J=4,0 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,28 (dd, J=10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=10,7, 6,4 Hz, 1H), 3,91 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H)
120 ¹		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi) pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	528,1	E: 1,56 F: 1,60	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,10 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,27 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,44 (d a, J=4,0 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,28 (dd, J=10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=10,7, 6,4 Hz, 1H), 3,91 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H)
121 ²		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	486,1	E: 1,48 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 2H), 8,08 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,24 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 4H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 4H)
122 ²		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) pirazolo [1.5-a]piridin-3-carboxamida	486,1	E: 1,48 F: 1,54	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s a, 1H), 8,47 (s a, 2H), 8,27 (d a, J=7,0 Hz, 2H), 8,10 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,99-7,75 (m, 3H), 7,26 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,38 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,78 (d a, J=4,6 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,32-2,15 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 2H)

¹ Ejemplo 119 (pico 1; TR 19,06 min) y Ejemplo 120 (pico 2; TR 26,17 min) se obtuvieron a través de la separación quiral del Ejemplo 107 en las siguientes condiciones: columna: Chiralpak ID, 21 x 250 mm, 5 µ; Fase móvil: MeOH al 45 % / CO₂ al 55 %; condiciones de flujo: 45 ml/min, 12 MPa (100 Bar), 40 °C; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de inyección: 0,5 ml de inyecciones.

² Ejemplo 121 (pico 1; TR 27,80 min) y Ejemplo 122 (pico 2; TR 32,73 min) se obtuvieron a través de la separación quiral del Ejemplo 105 en las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 21 x 250 mm, 5 µ; Fase móvil: MeOH al 50 % / CO₂ al 50 %; condiciones de flujo: 55 ml/min, 12 MPa (150 Bar), 40 °C; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de inyección: 0,5 ml de inyecciones.

Ejemplo 123: 7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



5

El Intermedio 2, HCl (10 mg, 0,034 mmol) se suspendió en PhMe anhidro (1 ml), después se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en PhMe) (0,051 ml, 0,103 mmol) (PRECAUCIÓN: aparece desprendimiento de gas metano). Después de agitar durante 5 min a ta (solución transparente obtenida), se añadió 7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (9,10 mg, 0,045 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó cuidadosamente con TFA (PRECAUCIÓN: adición gota a gota). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, después el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 123 (6,8 mg, rendimiento del 48 %). EM (IEN) *m/z*: 414,1 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (d a, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 6,96 (d a, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,90 (t a, *J*= 8,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, *J*= 9,9 Hz, 1H). HPLC TR = E: 1,39 F: 1,31.

10

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 7 se prepararon usando un procedimiento similar como el que se muestra en el Ejemplo 123 haciendo reaccionar el Intermedio 2 con los ésteres apropiados.

20

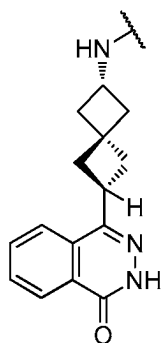
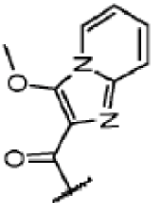
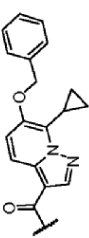
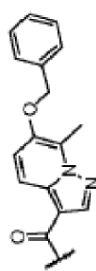
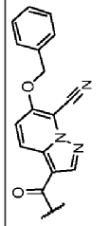
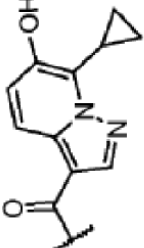
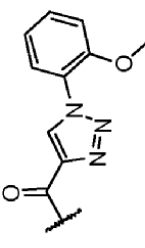
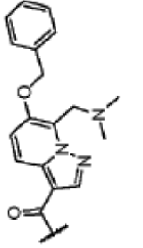
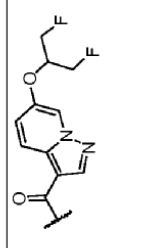
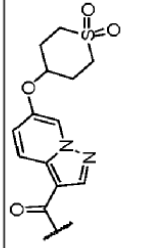


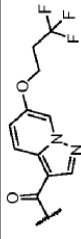
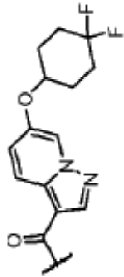
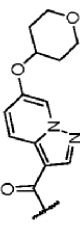
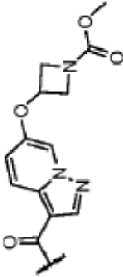
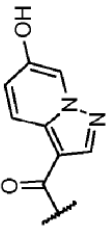
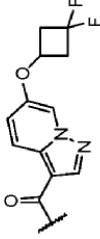
Tabla 7

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
124		3-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxamida	430,2	E: 1,01 F: 1,38	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,37 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=6,9 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,47 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,95 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,36 (dt, J=36,0, 10,1 Hz, 4H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H)
125		6-(benciloxi)-7-ciclopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	546,4	E: 2,01 F: 2,07	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,57 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,46 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,61 (d a, J=11,5 Hz, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,37 (d a, J=3,6 Hz, 2H), 1,02 (d a, J=6,7 Hz, 2H)
126		6-(benciloxi)-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	520,2	E: 1,87 F: 1,90	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,07 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,62 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,46 (d a, J=7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
127		6-(benciloxi)-7-ciano-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	531,1	E: 1,90 F: 1,95	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,44 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43 (t, J=6,9 Hz, 2H), 7,38 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,91 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H)

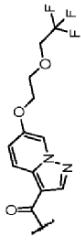
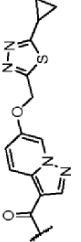
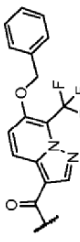
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN 1H
128		7-ciclopropil-6-hidroxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	456,3	E: 1,40 F: 1,36	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,20 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,16 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,61 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 2H)
129		1-(2-metilfenil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	457,3	E: 1,62 F: 1,64	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,87-8,77 (m, 2H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,37 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,89 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 4H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H)
130		6-(benciloxi)-7-((dimetilamino)metil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	563,1	E: 1,38 F: 1,48	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J=9,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,81 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
131		6-(((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	494	E: 1,64 F: 1,65	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (t a, J=8,9 Hz, 2H), 8,11 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,34 (dd, J=9,8; 1,5 Hz, 1H), 4,98 (t a, J=20,9 Hz, 1H), 4,85 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,79-4,70 (m, 2H), 4,65 (dd, J=10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
132		6-(((1,1-dioxido-2H-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	548,3	E: 1,47 F: 1,48	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (t, J=8,1 Hz, 2H), 8,11 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,38 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,72 (t a, J=4,4 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 6H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)

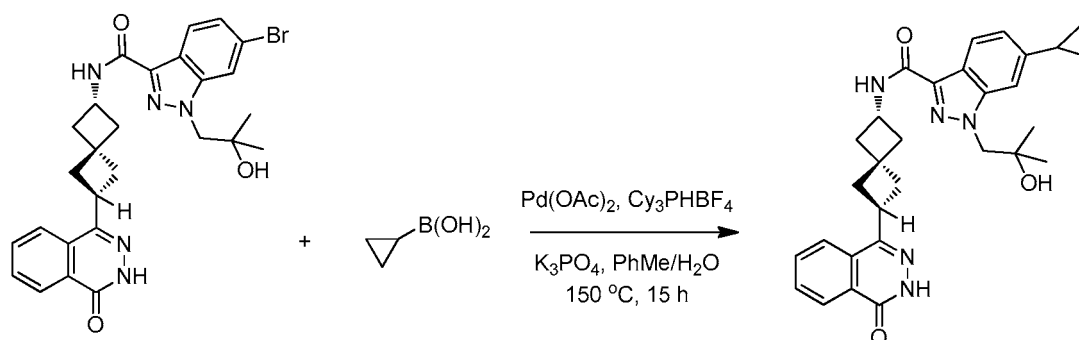
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
133		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)-6-(3,3-trifluoropropoxi) pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	512,3	E: 1,81 F: 1,81	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,24 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,28 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,62 (t a, J=11,7 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H)
134		6-((4,4-difluorociclohexil) oxo)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	534,1	E: 1,88 F: 1,92	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,3 Hz, 2H), 8,09 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,31 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,85 (d a, J=6,4 Hz, 2H)
135		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)oxi)pirazolo[1,5-a]píridin-3-carboxamida	500,1	E: 1,56 F: 1,62	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 2H), 8,08 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,28 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,67-1,53 (m, 2H)
136		3-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl) carbamoi)pirazolo[1,5-a] piridin-6-oxi)azetidina-1-carboxilato de metilo	529,1	E: 1,54 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (t a, J=7,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,40 (d a, J=7,9 Hz, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
137		6-hidroxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)pirazolo[1,5-a]píridin-3-carboxamida	416,2	E: 1,22 F: 1,24	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,17 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,03 (t, J=10,0 Hz, 1H)
138		6-(3,3-difluorociclohexil)oxo)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	506	E: 1,66 F: 1,69	RMN ¹ H: (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,26 (dd, J=9,6, 1,7 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H)

(continuación)

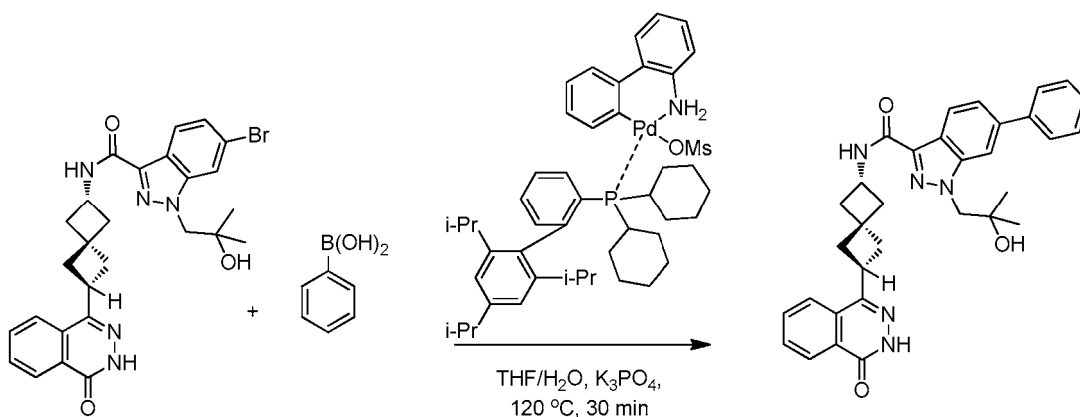
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
139		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-yl)-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi) pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	542,1	E: 1,76 F: 1,75	2H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H) RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,46 (d a, J=9,8 Hz, 2H), 8,29-8,23 (m, 2H), 8,08 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,27 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,21 (s a, 2H), 4,16 (c, J=9,5 Hz, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,90 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
140		6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	554,1	E: 1,72 F: 1,76	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,32 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,22 (d a, J=5,8 Hz, 2H), 1,03 (s a, 2H)
141		6-(benciloxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	574,3	E: 2,07 F: 2,04	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,41 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 8,24 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,86 (d a, J=8,7 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,34 (d a, J=7,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, J=9,9 Hz, 1H)

Ejemplo 142: 6-ciclopropil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



5 El Intermedio 68 (15 mg, 0,027 mmol), ácido ciclopropilborónico (9,36 mg, 0,109 mmol), acetato de paladio (II) (0,6 mg, 3 μ mol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2,0 mg, 5,5 μ mol) y ácido fosfórico, sal potásica (17 mg, 0,082 mmol) se pusieron en un vial de presión, y la mezcla se desgasificó (3x Ar/vacío). Después, se añadieron PhMe (2,0 ml) y agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. A continuación, el vial se tapó, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C con irradiación con microondas durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 142 (3,1 mg, rendimiento del 22 %). EM (IEN) *m/z*: 512,3 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,38 (d a, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,99-7,78 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,12 (s, 6H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,75 (d a, *J*=4,9 Hz, 2H). HPLC TR = E: 1,84 F: 1,72.

Ejemplo 143: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-fenil-1*H*-indazol-3-carboxamida



20 El Intermedio 68 (15 mg, 0,027 mmol), ácido fenilborónico (10 mg, 0,082 mmol) y Pd-XPhos G3 (1,7 mg, 2,0 μ mol) se pusieron en un vial de presión. Después, se añadieron THF (1,25 ml) y ácido fosfórico, sal potásica (0,5 M ac.) (0,109 ml, 0,055 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con DMF (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 143 (6,0 mg, rendimiento del 39 %). EM (IEN) *m/z*: 548,40 (*M*+*H*)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,42 (d a, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). HPLC TR = E: 1,98 F: 1,97.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 8 se prepararon utilizando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 143 haciendo reaccionar el Intermedio 68 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados.

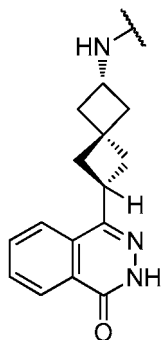


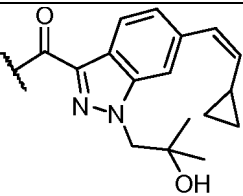
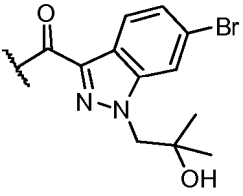
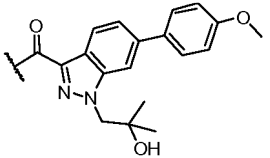
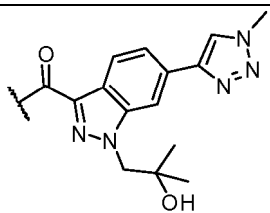
Tabla 8

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
144		6-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	582,4	E: 2,13 F: 2,12	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,44 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,50-4,41 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
145		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	552,5	E: 1,55 F: 1,58	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,46 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,51-4,36 (m, 3H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
146		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	552,4	E: 1,56 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,46 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 3H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)

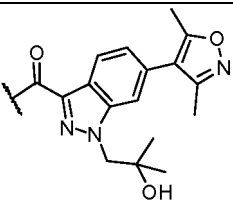
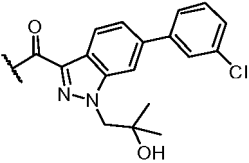
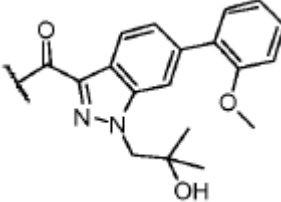
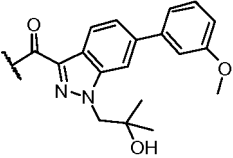
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
147		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	552,5	E: 1,53 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,37 (d a, J= 7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,46 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
148		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((is)-stiril)-1H-indazol-3-carboxamida	574,3	E: 2,09 F: 2,10	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,17 (s, 6H)
149		6-((E)-2-ciclopropilvinil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	538,3	E: 1,98 F: 1,99	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,98 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,29 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 6,57 (d a, J=15,3 Hz, 1H), 6,02-5,91 (m, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,88 (s a, 1H), 2,58 (d a, J=9,8 Hz, 2H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,26-2,08 (m, 2H), 1,61 (s a, 1H), 1,13 (s a, 6H), 0,82 (s a, 2H), 0,53 (s a, 2H)
150		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	579,3	E: 1,89 F: 1,94	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,47 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (t, J=3,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,67 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,51-4,36 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 4H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,17 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
151		6-((Z)-2-ciclopropilvinil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	538,3	E: 2,04 F: 2,05	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,42 (d a, J= 8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,15 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,38 (d a, J= 15,9 Hz, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,76 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,13 (s, 8H)
152		6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	550,3	E: 1,83 F: 1,80	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 1,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,03 (c, J =7,2 Hz, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,15 (s, 6H)
153		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxifenil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	578,4	E: 1,95 F: 1,96	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,44 (d a, J= 7,9 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d a, J=7,0 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,70 (d a, J= 8,5 Hz, 2H), 7,51 (d a, J= 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d a, J= 8,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,90 (t a, J= 8,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (d a, J=10,1 Hz, 2H), 2,44-2,29 (m, 5H), 2,23 (d a, J=4,6 Hz, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,16 (s, 6H)
154		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	553,3	E: 1,43 F: 1,43	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,29-8,22 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,70 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
155		6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	567,3	E: 1,72 F: 1,77	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,86 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,24 (m, 4H), 2,21 (s, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,10 (s, 6H)
156		6-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	582,3	E: 2,10 F: 2,09	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,46 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,79 (m, 4H), 7,74 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,46 (d a, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 4H), 2,29-2,11 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
157		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	578,3	E: 1,92 F: 1,92	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,42 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,10 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 4H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,13 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,15 (s, 6H)
158		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	578,3	E: 1,93 F: 1,93	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,33 (d a, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,16 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
159		6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	584,2	E: 1,96 F: 2,06	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,49 (d a, J= 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 3H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 4H), 2,19 (d a, J= 4,9 Hz, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,09 (s, 6H)
160		6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	573,3	E: 1,78 F: 1,78	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,52 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,49-4,39 (m, 3H), 3,91 (quint., J =8,3 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,38 (td, J=20,1, 9,9 Hz, 4H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,16 (s, 6H)
161		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(isoxazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	539,4	E: 1,48 F: 1,25	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,40 (dd a, J= 28,5, 8,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09-7,97 (m, 2H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,55-7,25 (m, 1H), 4,46-4,23 (m, 3H), 3,90 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 5H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,13 (s a, 6H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 9 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 1. El Intermedio 69 se acopló con el ácido apropiado. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

5

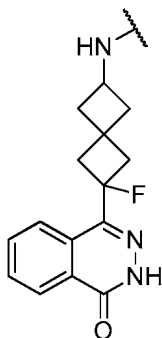
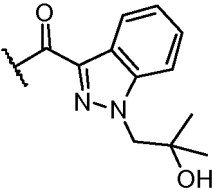
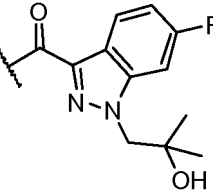
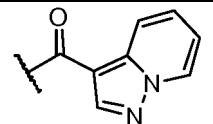
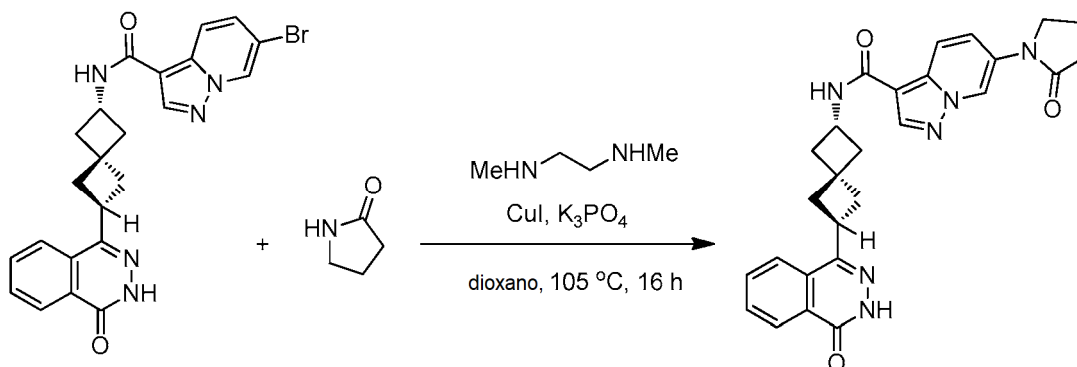


Tabla 9

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
162		<i>N</i> -(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	490,1	E: 1,55 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,82 (s a, 1H), 8,43 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,31 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,11 (d a, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,02-7,84 (m, 3H), 7,76 (d a, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,40 (t a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,22 (t a, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,11 (t a, <i>J</i> =13,4 Hz, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,13 (s, 6H)
163		6-fluoro- <i>N</i> -(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	508,1	E: 1,62 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 8,49 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,31 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,10 (dd a, <i>J</i> =8,6, 5,4 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,61 (d a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,11 (t a, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,10 (t a, <i>J</i> =12,4 Hz, 1H), 2,95 (t a, <i>J</i> =12,1 Hz, 1H), 2,81 (dd a, <i>J</i> =21,7, 12,6 Hz, 1H), 2,69 (d a, <i>J</i> =13,7 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,13 (s, 6H)
164		<i>N</i> -(6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	418,1	E: 1,32 F: 1,31	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 8,74 (d a, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 8,16 (d a, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,43 (t a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,04 (t a, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,97 (t a, <i>J</i> =12,4 Hz, 1H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,03 (t a, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)

- 5 Ejemplo 165: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



- 10 Se pusieron pirrolidin-2-ona (0,012 ml, 0,16 mmol), yoduro de cobre (I) (3,0 mg, 0,016 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,7 µl, 0,016 mmol) en un vial de presión y se añadió dioxano (0,75 ml), seguido del Intermedio 70 (15 mg,

- 0,031 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (17 mg, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar), el vial de presión se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF (2 ml), se acidificó con TFA, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 165 (1,3 mg, rendimiento del 9 %). EM (IEN) m/z : 483,35 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (d a, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,25 (d a, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,16 (d a, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 2,63 (s a, 2H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 3H). HPLC TR = E: 1,31 F: 1,32.

- Los siguientes Ejemplos en la Tabla 10 se prepararon usando procedimientos similares como los representados en el Ejemplo 142, el Ejemplo 143, el Intermedio 54A y el Ejemplo 165 haciendo reaccionar el Intermedio 70 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados, cianuros inorgánicos, amidas, alcoholes y heterociclos.

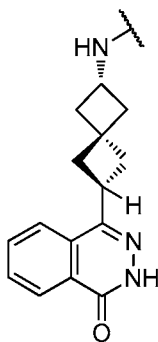
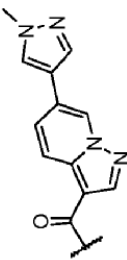
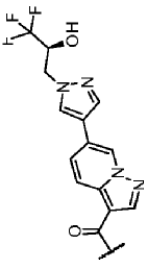
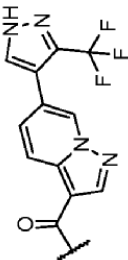
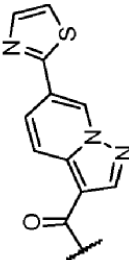
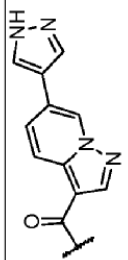
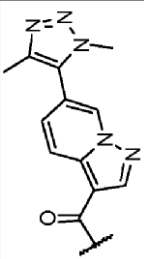
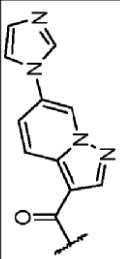
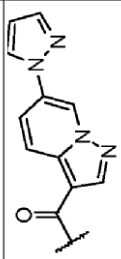
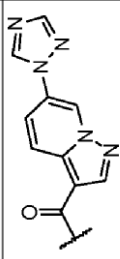


Tabla 10

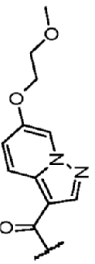
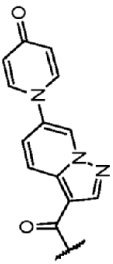
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
166		6-ciclopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	440,2	E: 1,52 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (dd a, J=13,0, 7,8 Hz, 2H), 8,06 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,17 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 0,95 (d a, J=7,3 Hz, 2H), 0,76 (d a, J=4,1 Hz, 2H)
167		6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	516,1	E: 1,45 F: 1,46	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95-7,76 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (t a, J=8,0 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
168		6-ciano-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	426,2	E: 1,39 F: 1,40	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=8,9 Hz, 2H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint, J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
169		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	493,4	E: 1,25 F: 1,26	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,24 (t a, J=9,0 Hz, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,78 (d a, J=6,1 Hz, 1H), 7,56 (t a, J=7,3 Hz, 1H), 7,51 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 6,53 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 6,37 (t a, J=6,6 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,91 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,45-2,34 (m, 4H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H)

(continuación)

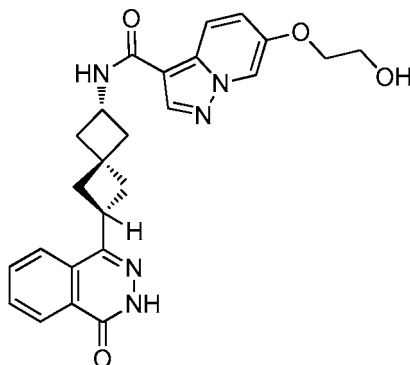
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
170		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	480,2	E: 1,27 F: 1,27	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d a, J= 7,3 Hz, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 8,15 (d a, J= 9,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,70 (d a, J= 9,3 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
171		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]píridin-3-carboxamida	578,2	E: 1,40 F: 1,41	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39-8,31 (m, 2H), 8,25 (d a, J= 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,72 (d a, J=9,1 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,54 (s a, 2H), 2,63 (s a, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
172		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	534,2	E: 1,44 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,21 (d a, J= 9,2 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,49 (d a, J=9,1 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
173		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]píridin-3-carboxamida	483,1	E: 1,44 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,46 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (dd a, J= 11,9, 8,9 Hz, 2H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
174		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]píridin-3-carboxamida	466,2	E: 1,16 F: 1,17	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,24 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,15 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,76 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,04 (t a, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)					
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
175		6-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	495,2	E: 1,21 F: 1,22	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,30 (d a, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,86 (d a, J= 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d a, J= 9,2 Hz, 1H), 4,41 (d a, J= 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (t a, J= 8,5 Hz, 1H), 2,67 (d a, J=18,9 Hz, 1H), 2,41 (dd a, J=13,9, 9,2 Hz, 3H), 2,32-2,18 (m, 5H), 2,11-2,03 (m, 1H)
176		6-(1H-imidazol-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	466,1	E: 1,09 F: 1,26	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d a, J= 7,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,28 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 3H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,94 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 2,66 (s a, 2H), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,09 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
177		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(1H-1,2,4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	466,1	E: 1,39 F: 1,31	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,61 (d a, J=6,1 Hz, 2H), 8,40 (d a, J= 7,4 Hz, 1H), 8,29 (d a, J= 9,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (d a, J= 9,5 Hz, 1H), 7,97-7,76 (m, 4H), 6,61 (s a, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,06 (t a, J= 9,9 Hz, 1H)
178		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	467,1	E: 1,20 F: 1,12	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,39-8,30 (m, 2H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,97 (d a, J= 9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,06 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

(continuación)

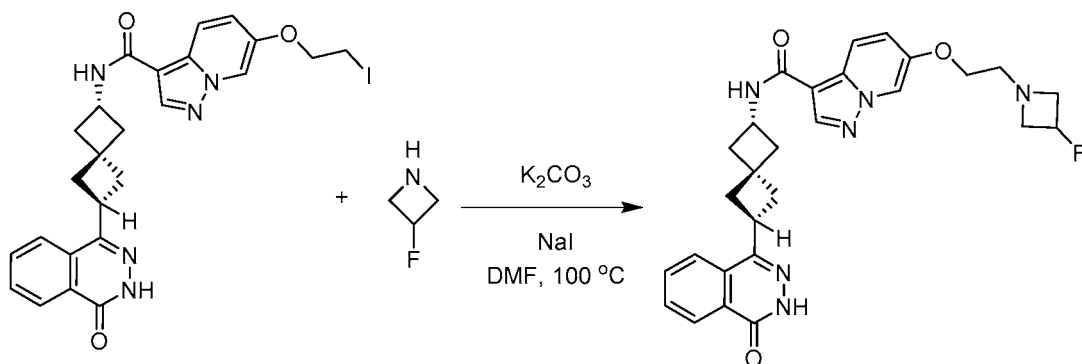
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
179		6-(2-metoxietoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	474,1	E: 1,29 F: 1,26	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,45 (d a, J=6,1 Hz, 2H), 8,26 (t, J=7,3 Hz, 2H), 8,07 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,94-7,82 (m, 3H), 7,26 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,15 (d a, J=4,1 Hz, 2H), 3,90 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 3,68 (s a, 2H), 2,62 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
180		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(4-oxopiridin-1-(4H)-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	493,2	E: 1,14 F: 1,20	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,30 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 8,28 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,09 (d a, J=7,0 Hz, 2H), 7,93 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,73 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 6,33 (d a, J=7,3 Hz, 2H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,59 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)

Ejemplo 181: ácido 6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



5 El Intermedio 71 se purificó por HPLC preparativa para dar lugar al Ejemplo 181. EM (IEN) m/z: 460,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,43 (d a, J=10,4 Hz, 2H), 8,33 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,27 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,90 (dd a, J=16,8, 8,2 Hz, 1H), 2,62 (d a, J=11,6 Hz, 2H), 2,44-2,31 (m, 4H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H). HPLC TR = E: 1,23 F: 1,28.

10 Ejemplo 182: 6-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



15 A una solución del Intermedio 72 (10 mg, 0,018 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron secuencialmente 3-fluoroazetidina, HCl (9,8 mg, 0,088 mmol), yoduro sódico (13,2 mg, 0,088 mmol) y K₂CO₃ (18,2 mg, 0,132 mmol). La reacción vial se tapó, y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar lugar al Ejemplo 182 (0,8 mg, rendimiento del 6 %). EM (IEN) m/z: 517,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,44 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 8,29 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,07 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,24 (d a, J= 9,6 Hz, 1H), 5,15 (d a, J=58,1 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 4,02 (t a, J=5,0 Hz, 2H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,61 (d a, J=18,8 Hz, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 3H), 2,04 (t a, J=9,9 Hz, 1H). HPLC TR = E: 1,02 F: 1,33.

25 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon usando un procedimiento similar como el que se muestra en el Ejemplo 182 haciendo reaccionar el Intermedio 72 con la amina o alcohol apropiados.

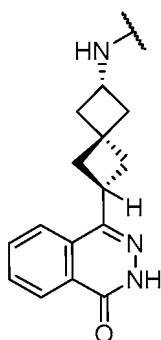
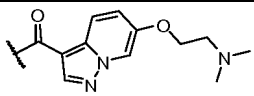
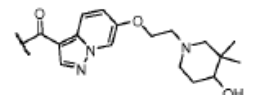
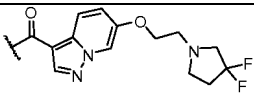
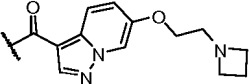
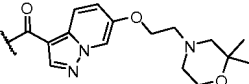
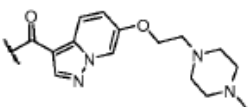


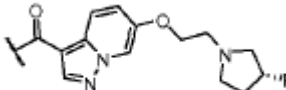
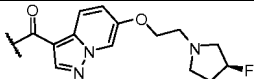
Tabla 11

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
183		6-(2-(dimetilamino)etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	487,4	E: 0,99 F: 1,06	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,46 (d a, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 8,28 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,24 (d a, <i>J</i> =9,7 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,11 (t a, <i>J</i> =5,4 Hz, 2H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,69 (t a, <i>J</i> =5,3 Hz, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,25 (s, 7H), 2,03 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)
184		6-(2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	571,1	E: 1,07 F: 1,30	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,06 (d a, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,24 (d a, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 3,90 (t a, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,78 (s a, 1H), 2,63 (s a, 3H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,81 (d a, <i>J</i> =10,8 Hz, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,47 (d a, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 0,84 (d a, <i>J</i> =3,8 Hz, 6H)
185		6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	547,2	E: 1,28 F: 1,70	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,10 (d a, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 7,87 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,31 (d a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,46 (s a, 2H), 2,62 (s a, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 4H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,03 (t a, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

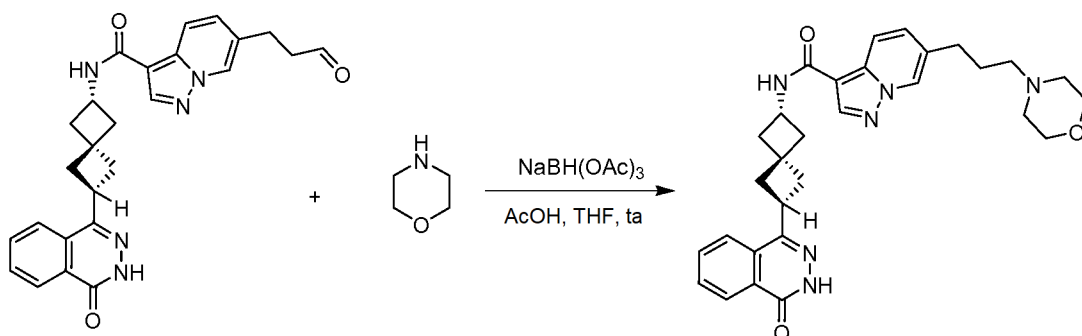
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
186		6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	499,2	E: 1,02 F: 1,04	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,12 (d a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,28 (d a, <i>J</i> =9,7 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 4,15 (d a, <i>J</i> =6,5 Hz, 4H), 3,91 (t a, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,62 (s a, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H)
187		6-(2-(2,2-dimetilmorfolino) etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	557,2	E: 1,10 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d a, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,21 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,02 (d a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,21 (d a, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,54 (s a, 1H), 2,62 (t a, <i>J</i> =5,3 Hz, 2H), 2,58 (s a, 1H), 2,40-2,26 (m, 5H), 2,24-2,10 (m, 4H), 1,99 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 1,09 (s, 6H)
188		6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	542,2	E: 0,94 F: 0,95	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,51 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 8,32 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 8,26 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,06 (d a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,25 (d a, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,70 (s a, 2H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (t a, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
189		6-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	531,2	E: 1,24 F: 1,24	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,44 (d a, J=6,7 Hz, 2H), 8,30 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 8,06 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,26 (d a, J=10,0 Hz, 1H), 5,19 (d a, J=55,8 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,87 (d a, J=15,0 Hz, 3H), 2,72 (s a, 1H), 2,59 (d a, J=27,4 Hz, 2H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,03 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,84 (s a, 1H)
190		6-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	531,2	E: 1,36 F: 1,36	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,45 (d a, J=9,3 Hz, 2H), 8,31 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,07 (d a, J=9,7 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,26 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 5,21 (d a, J=56,3 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,56 (s a, 1H), 2,91 (s a, 2H), 2,59 (d a, J=27,3 Hz, 2H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,09 (s a, 1H), 2,03 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H)

Ejemplo 191: 6-(3-morfolinopropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



5

A una solución del Intermedio 73 (10 mg, 0,022 mmol), morfolina (3,8 µl, 0,044 mmol) y ácido acético (1,3 µl, 0,022 mmol) en THF anhidro (1 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (14 mg, 0,066 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con TFA (PRECAUCIÓN), el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en DMF (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 191 (9,3 mg, rendimiento del 80 %). EM (IEN) *m/z*: 527,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,22 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,34 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,89-

10

3,81 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,63 (s a, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,66 (t a, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 3H). HPLC TR = E: 1,21 F: 1,42.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 12 se prepararon usando un procedimiento similar como el que se muestra en el
 5 Ejemplo 191 haciendo reaccionar el Intermedio 73 con la amina apropiada.

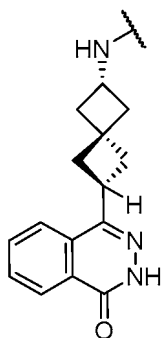
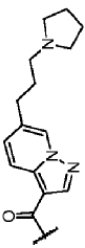
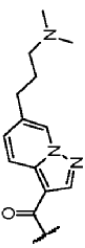
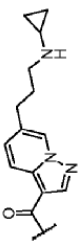
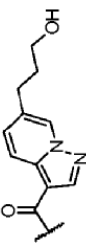
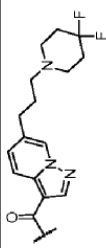
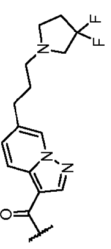


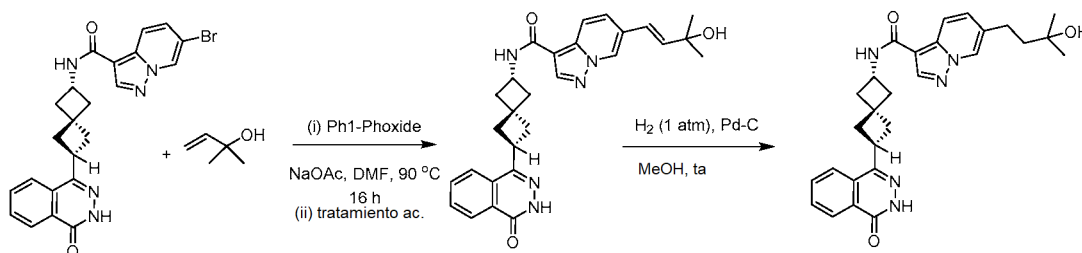
Tabla 12

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
192		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	511	E: 1,24 F: 1,25	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d a, J=7,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,37 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,91 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,43 (d a, J=7,3 Hz, 4H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,78 (dd a, J=14,5, 7,5 Hz, 2H), 1,68 (s a, 4H)
193		<i>6-(3-(dimetilamino) propil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	485,3	E: 1,09 F: 1,01	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,38 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,91 (t a, J=8,3 Hz, 1H), 3,38 (s a, 2H), 2,68-2,60 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 8H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H)
194		<i>6-(3-(ciclopropilamino) propil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	497	E: 1,08 F: 1,09	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,26 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 8,13 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,38 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,82 (t a, J=7,1 Hz, 2H), 2,69 (t a, J=7,0 Hz, 2H), 2,64 (s a, 1H), 2,40 (dd a, J=22,0, 9,3 Hz, 4H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 0,57 (d a, J=5,9 Hz, 2H), 0,53 (s a, 2H)
195		<i>6-(3-(hidroxipropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	458,2	E: 1,19 F: 1,19	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,57 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (dd a, J=13,0, 7,4 Hz, 2H), 8,11 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,37 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,38 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 3,97-3,87 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H)
196		<i>6-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	561,4	E: 1,12 F: 1,58	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,38 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,43-2,32 (m, 4H), 2,27-2,15 (m, 3H), 2,07-1,93 (m, 5H), 1,81 (s a, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
197		6-(3-(3,3-difluoropropyl)-1-yl)pyridin-1-yl)-N- ((aR)-6-14-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1- il)espiro[3.3]heptan-2-yl)pirazolo[1,5- a]piridin-3-carboxamida	547,2	E: 1,61 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (d a, J= 7,5 Hz, 1H), 8,25 (d a, J= 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,38 (d a, J= 9,3 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,91 (t a, J= 8,5 Hz, 1H), 2,69 (t a, J=7,3 Hz, 2H), 2,62 (d a, J= 16,0 Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,95 (s a, 2H)

Ejemplo 198: 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

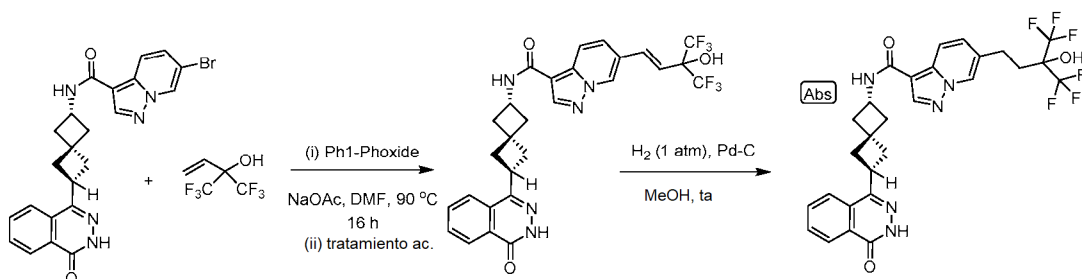


5

Una solución del Intermedio 70 (20 mg, 0,042 mmol), 2-metilbut-3-en-2-ol (10,49 μ l, 0,100 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetraquis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (2,3 mg, 2,091 μ mol) y acetato sódico (8,9 mg, 0,109 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a ta, y después se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml) y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), después, se añadió Pd-C (5 % en peso) (4,5 mg, 4,2 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó en gas dihidrógeno (1 atm.) durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se desgasificó, se añadió una cantidad adicional de Pd-C (5 % en peso) (4,5 mg, 4,2 μ mol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó en gas dihidrógeno (1 atm.) durante 14 h a ta. El Pd-C se retiró por filtración y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 198 (7,1 mg, rendimiento del 35 %). EM (IEN) m/z : 486,0 ($M+H$)⁺; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 2H), 8,10 (d a, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,35 (d a, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., $J=8,2$ Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 3H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,04 (t a, $J=10,0$ Hz, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). HPLC TR = E: 1,35 F: 1,35.

20

Ejemplo 199: *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

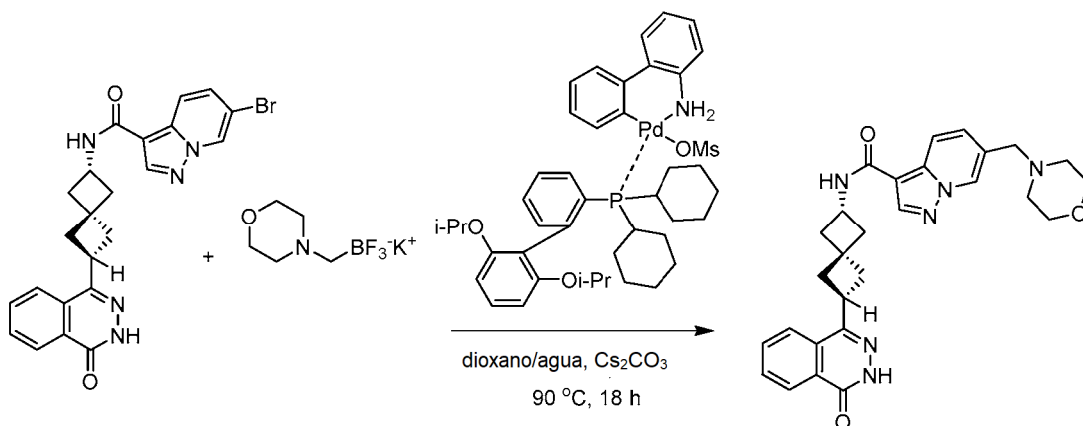


25

Una solución del Intermedio 70 (20 mg, 0,042 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)but-3-en-2-ol (0,014 ml, 0,10 mmol), dihidrógeno di-mu-clorotetraquis(difenilfosfinito-kp)dipaladato(2-) (2,3 mg, 2,1 μ mol) y acetato sódico (8,9 mg, 0,11 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar) a ta, y después se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (1x20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), después, se añadió Pd-C (5 % en peso) (4,5 mg, 4,2 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó en gas dihidrógeno (1 atm.) durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se desgasificó, se añadió una cantidad adicional de Pd-C (5 % en peso) (4,5 mg, 4,2 μ mol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó en gas dihidrógeno (1 atm.) durante 14 h a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, se desgasificó, se añadió Pd-C (5 % en peso) (4,5 mg, 4,2 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó en gas dihidrógeno (1 atm.) durante 20 h a ta. El Pd-C se retiró por filtración y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 199 (0,9 mg, rendimiento del 4 %). EM (IEN) m/z : 594,3 ($M+H$)⁺; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (d a, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,25 (d a, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,13 (d a, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,43 (d a, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,37 (d a, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,22 (d a, $J=9,0$ Hz, 4H), 2,07-1,99 (m, 1H). HPLC TR = E: 1,72 F: 1,72.

40

Ejemplo 200: 6-(morfolinometil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



5 Un vial de presión se cargó con el Intermedio 70, (morfolinometil)trifluoroborato potásico (13 mg, 0,063 mmol), RuPhos-Pd G3 (2,6 mg, 3,1 μ mol) y carbonato de cesio (30,7 mg, 0,094 mmol). La mezcla se desgaseificó (3x, vacío/Ar). Después, se añadieron dioxano (1 ml) y agua (0,100 ml) y la mezcla de reacción se desgaseificó de nuevo.

10 El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 200 (8,1 mg, rendimiento del 52 %). EM (IEN) m/z : 498,9 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d a, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,21 (t a, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,50 (d a, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 3H), 3,87 (quint., $J=8,3$ Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,46 (s a, 6H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,01 (t a, $J=9,9$ Hz, 1H). HPLC TR = E: 1,14

15 F: 1,44.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 13 se prepararon usando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 200 haciendo reaccionar el Intermedio 70 con los trifluoroboratos potásicos/ácidos borónicos/ésteres de boronato apropiados.

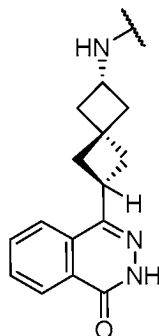
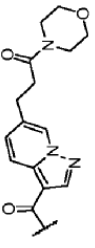
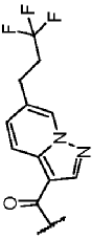
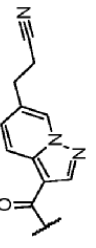
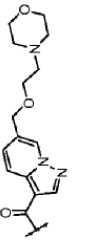
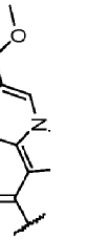


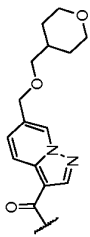
Tabla 13

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
201		6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	512,1	E: 1,10 F: 1,25	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,36 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,86 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,35 (dd a, J=22,6, 9,2 Hz, 9H), 2,18 (d a, J=9,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,86 (s, 2H)
202		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(piperidin-1-ilmetil) pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	497,1	E: 1,29 F: 1,44	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (t a, J=9,5 Hz, 2H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,50 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,87 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,46 (s a, 6H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,01 (t a, J=9,9 Hz, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,61 (s a, 2H)
203		6-((dimetilamino)metil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	457,1	E: 1,22 F: 1,31	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (t, J=8,1 Hz, 2H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,50 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,87 (t a, J=8,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,60 (s a, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,01 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
204		6-bencil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	490,1	E: 1,84 F: 2,02	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 2H), 8,09 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,30 (d a, J=4,3 Hz, 5H), 7,22 (d a, J=4,3 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,04 (t a, J=9,9 Hz, 1H)

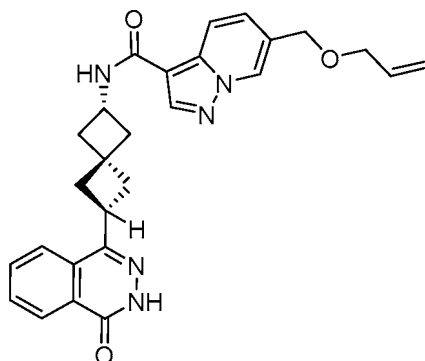
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
205		6-(3-morfolino-3-oxopropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	541,1	E: 1,41 F: 1,38	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d a, J=7,6 Hz, 2H), 8,05 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,36 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,42-4,27 (m, 1H), 3,86 (t a, J=7,9 Hz, 1H), 3,47 (s a, 3H), 3,40 (s a, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,46 (s a, 4H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H)
206		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	496,1	E: 1,81 F: 1,81	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,08 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,41 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,87 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H)
207		6-(2-cianoetil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	453,3	E: 1,37 F: 1,43	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,21 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,40 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,87 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,91 (d a, J=6,4 Hz, 2H), 2,87 (d a, J=6,4 Hz, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H)
208		6-((2-morfolinoetoxi) metil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	543	E: 1,05 F: 1,22	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,19 (d a, J=9,1 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,45 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 8H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,1 Hz, 1H)
209		6-(metoximetil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	444,3	E: 1,38 F: 1,28	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 8,16 (d a, J=9,1 Hz, 1H), 7,41 (d a, J=9,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,90 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 3,48 (s a, 3H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,04 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
210		6-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	508,1	E: 1,46 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 7,97-7,81 (m, 4H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,07 (t a, J=10,1 Hz, 1H)

(continuación)

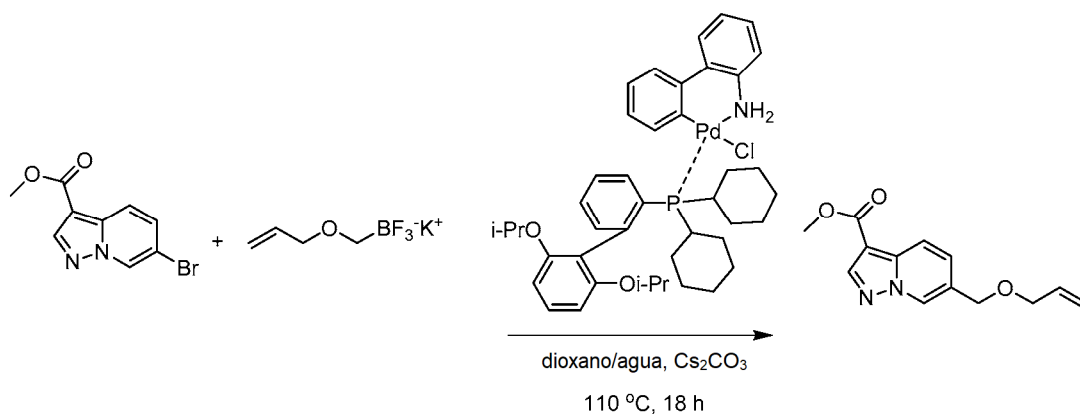
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
211		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metoxi)metil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	528,2	E: 1,57 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,22 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,13 (d a, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,37 (d a, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39-4,25 (m, 1H), 3,87 (t a, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 3,32-3,17 (m, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,54 (d a, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 1,23-1,05 (m, 2H)

Ejemplo 212: 6-((aliloxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



5

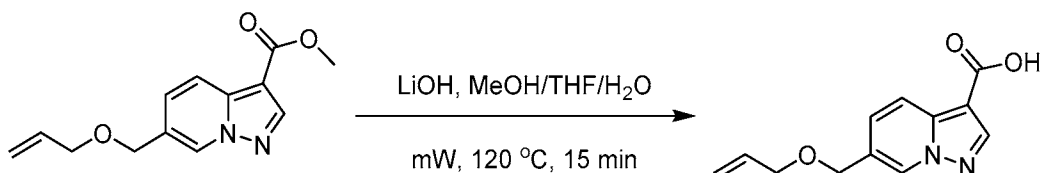
Ejemplo 212A: 6-((aliloxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo



- 10 Un vial de presión se cargó con 6-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,784 mmol), (aliloxi)metiltrifluoroborato potásico (181 mg, 1,02 mmol), RuPhos-Pd G2 (30,5 mg, 0,039 mmol) y carbonato de cesio (766 mg, 2,35 mmol). La mezcla se desgasificó (3x, vacío/Ar). Después, se añadieron dioxano (4 ml) y agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se añadió CELITE®. El disolvente se retiró a
- 15 presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®) para dar el Ejemplo 212A (112 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 247,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (dd, *J*=9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=9,1; 1,4 Hz, 1H), 5,95 (ddt, *J*=17,3, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,31 (dc, *J*=17,2, 1,8 Hz, 1H), 5,19 (dc, *J*=10,5, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (dt, *J*=5,4, 1,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

20

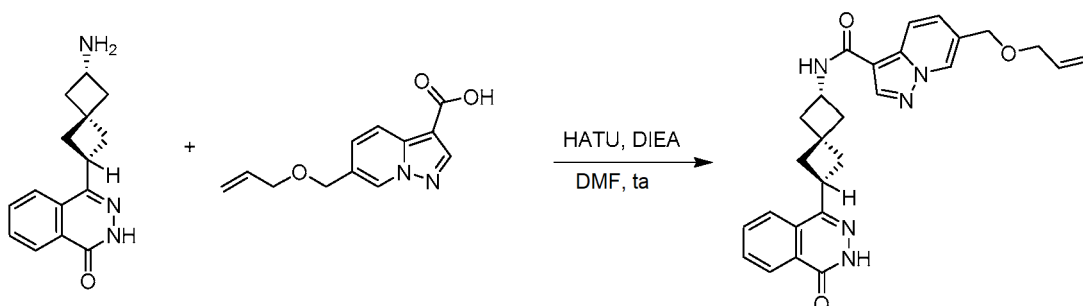
Ejemplo 212B: ácido 6-((aliloxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico



- 25 El Ejemplo 212A (112 mg, 0,455 mmol) se disolvió en MeOH (1,5 ml)/THF (1,5 ml) y se añadió LiOH (1 M ac.) (1,364 ml, 1,364 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 212B (53 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 233,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=9,1; 1,1 Hz, 1H), 5,94 (ddt, *J*=17,2, 10,5, 5,4 Hz, 1H), 5,31 (dc, *J*=17,3, 1,7 Hz, 1H), 5,18 (dc, *J*=10,5, 1,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,04 (dt, *J*=5,4, 1,4 Hz, 2H).

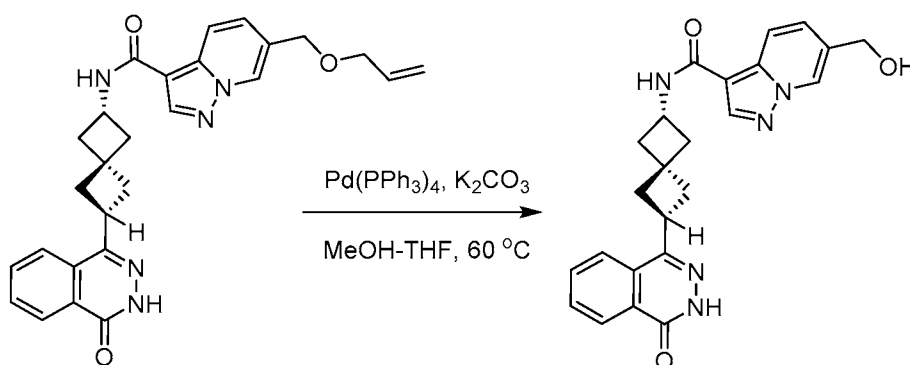
30

Ejemplo 212:



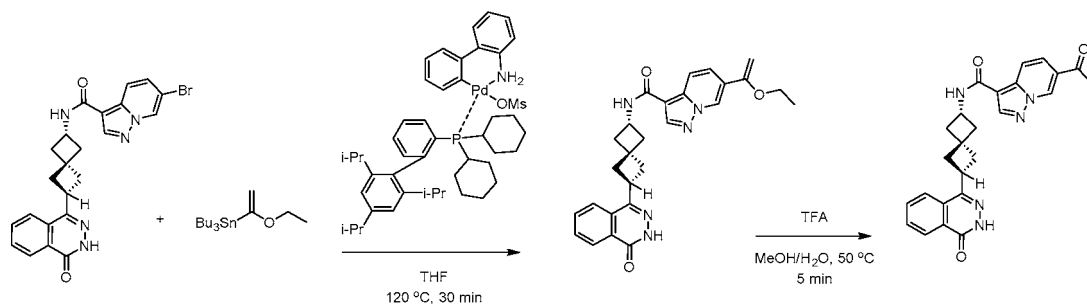
- 5 El Ejemplo 212 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 para proporcionar el Ejemplo 212 (73 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un vidrio incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z: 470,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,74-8,68 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,17 (dd, J= 9,1; 0,8 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,43 (dd, J= 9,2; 1,5 Hz, 1H), 5,94 (ddt, J=17,2, 10,5, 5,4 Hz, 1H), 5,30 (dc, J=17,3, 1,7 Hz, 1H), 5,18 (dc, J=10,5, 1,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 3H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H).

Ejemplo 213: 6-(hidroximetil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



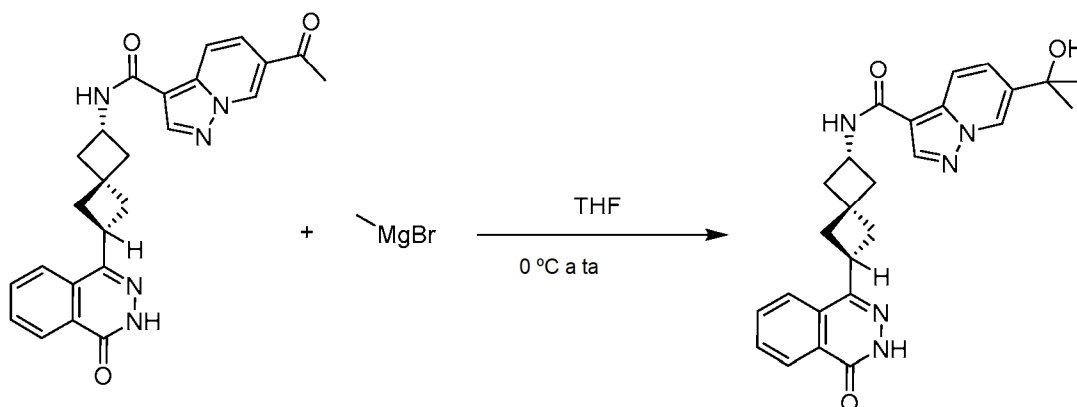
- El Ejemplo 212 (15 mg, 0,032 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y MeOH (1,5 ml), después se añadió Pd(PPh₃)₄ (9,2 mg, 8,0 μmol). La solución de color ligeramente amarillo se agitó a ta durante 5 min, después se añadió carbonato potásico (13 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 213 (12,3 mg, rendimiento del 90 %). EM (IEN) m/z: 429,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (t a, J=7,6 Hz, 2H), 8,11 (d a, J= 9,2 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,37 (d a, J= 8,9 Hz, 1H), 4,51 (d a, J= 5,5 Hz, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,87 (t a, J= 8,4 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H). HPLC TR = E: 1,28 F: 1,26. HPLC TR = E: 1,66 F: 1,64.

Ejemplo 214: 6-acetil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



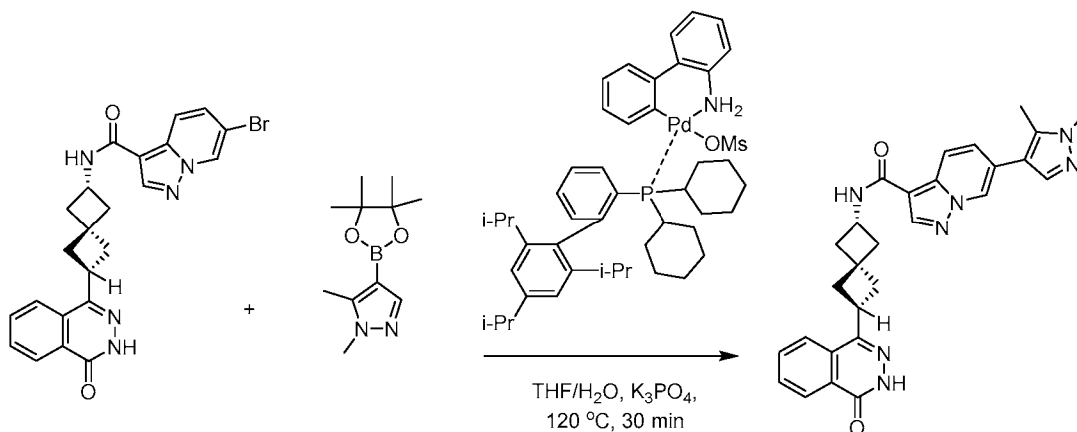
Se pusieron el Intermedio 70 (50 mg, 0,105 mmol) y Pd-XPhos G3 (6,6 mg, 7,8 μ mol) en un vial de presión. Después, se añadieron THF (2 ml) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0,106 ml, 0,314 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con MeOH húmedo (2 ml) y se añadió TFA (0,040 ml, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 214 (23 mg, rendimiento del 49 %).
 5 EM (IEN) m/z: 442,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 4,39 (dc, J=16,0, 8,0 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H). HPLC TR = E: 1,46 F: 1,47. HPLC TR = A: 6,89 B: 7,14.

Ejemplo 215: 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O) (0,076 ml, 0,23 mmol) a THF anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se añadió en una porción una solución/suspensión del Ejemplo 214 (10 mg, 0,023 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se dejó que alcanzara ta dentro de 1 h. Se añadió una cantidad adicional de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O) (0,076 ml, 0,227 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con MeOH (1 ml). El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trituró con DMF (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 215 (3,5 mg, rendimiento del 34 %) se obtuvo. EM (IEN) m/z: 458,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (t a, J=8,7 Hz, 2H), 8,11 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,56 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,44-2,31 (m, 4H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). HPLC TR = E: 1,46 F: 1,47.

Ejemplo 216: 6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Se pusieron el Intermedio 70 (15 mg, 0,031 mmol), 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20,9 mg, 0,094 mmol) y Pd-XPhos G3 (2,0 mg, 2,4 μ mol) en un vial de presión. Después, se añadieron THF (1,25 ml) y ácido fosfórico, sal potásica (0,5 M ac.) (0,125 ml, 0,063 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (3x, vacío/Ar).

El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con DMF (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 216 (14,6 mg, rendimiento del 87 %). EM (IEN) m/z : 494,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (d a, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,56 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,06 (t a, $J=10,1$ Hz, 1H). HPLC TR = E: 1,50 F: 1,53.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 14 se prepararon utilizando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 216 haciendo reaccionar el Intermedio 70 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados.

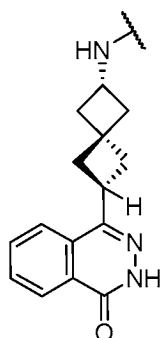


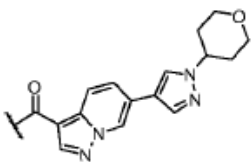
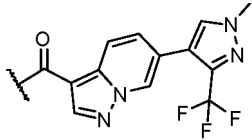
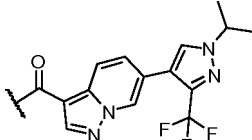
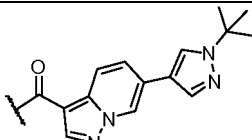
Tabla 14

Ej.	R	Nombre	CLEM ($M+H$) ⁺	Método de HPLC, TR min.)	RMN ¹ H
217		6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	506	E: 1,62 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d a, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,73 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,75 (tt, $J=7,3, 3,7$ Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,58 (t a, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,05 (t a, $J=10,1$ Hz, 1H), 1,11-1,04 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 2H)

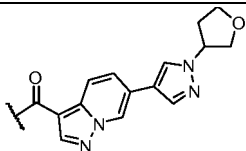
(continuación)

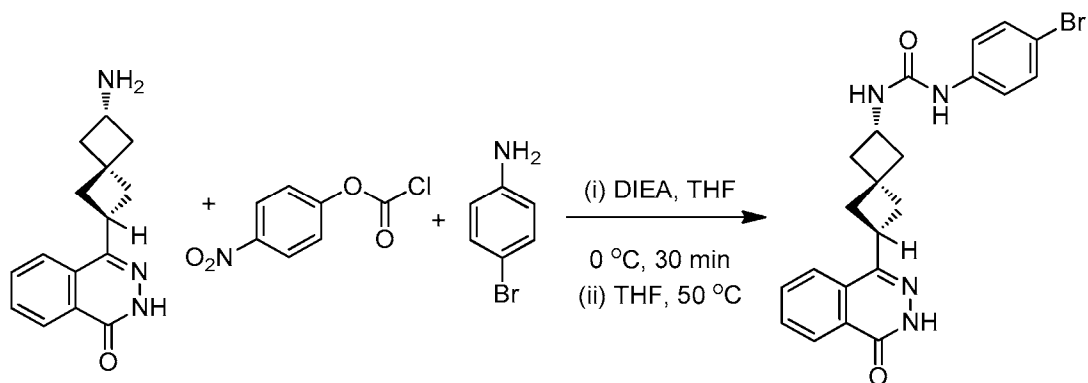
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR min.)	RMN ¹ H
218		6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	520,1	E: 1,70 F: 1,71	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,26 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,00 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,58 (t a, J=8,1 Hz, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,06 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H), 0,56 (d a, J=7,9 Hz, 2H), 0,40 (d a, J=4,9 Hz, 2H)
219		6-(1-((² H ₃)metil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	483	E: 1,49 F: 1,49	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 8,17 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,06 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
220		6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	508,3	E: 1,58 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,74 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 4,51 (dt, J=13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,05 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J=6,6 Hz, 6H)
221		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroplithalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	508,3	E: 1,35 F: 1,41	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,39 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (t a, J=11,5 Hz, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR min.)	RMN ¹ H
222		N-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	550,2	E: 1,54 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,97 (d a, J=9,2 Hz, 2H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H)
223		6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	548,1	E: 1,75 F: 1,80	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,22 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,45 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (t a, J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,05 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
224		6-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	576,1	E: 1,97 F: 2,03	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,91 (d a, J=7,0 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,49 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 4,64 (dt, J=13,2, 6,7 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,06 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,50 (d, J=6,4 Hz, 6H)
225		6-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	522,2	E: 1,76 F: 1,83	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,64 (t a, J=11,4 Hz, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,06 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR min.)	RMN ¹ H
226		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahydrofurano-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>] piridin-3-carboxamida	536,1	E: 1,50 F: 1,57	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d a, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,74 (d a, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 2,64 (t a, <i>J</i> =11,3 Hz, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 4H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,05 (t a, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

Ejemplo 227. 1-(4-bromofenil)-3-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea

5

A una suspensión del Intermedio 2, HCl (200 mg, 0,685 mmol) en THF (15 ml), se le añadió DIEA (0,299 ml, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (166 mg, 0,823 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadieron 4-bromoanilina (236 mg, 1,37 mmol) y DIEA (0,299 ml, 1,714 mmol), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 40-100 %/DCM) para proporcionar el Ejemplo 227 (244 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 453,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d a, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 4H), 6,43 (d a, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,86 (quint., *J*=8,4 Hz, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,99 (t a, *J*=9,6 Hz, 1H), 1,82 (t a, *J*=9,9 Hz, 1H); HPLC TR = 1,79 min (E), 1,86 min (F).

10

15

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 15 se prepararon utilizando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 216 haciendo reaccionar el Ejemplo 227 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados.

20

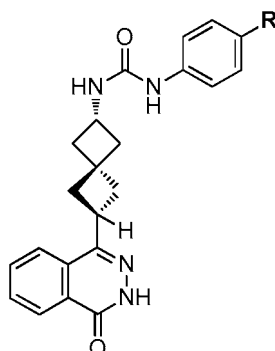
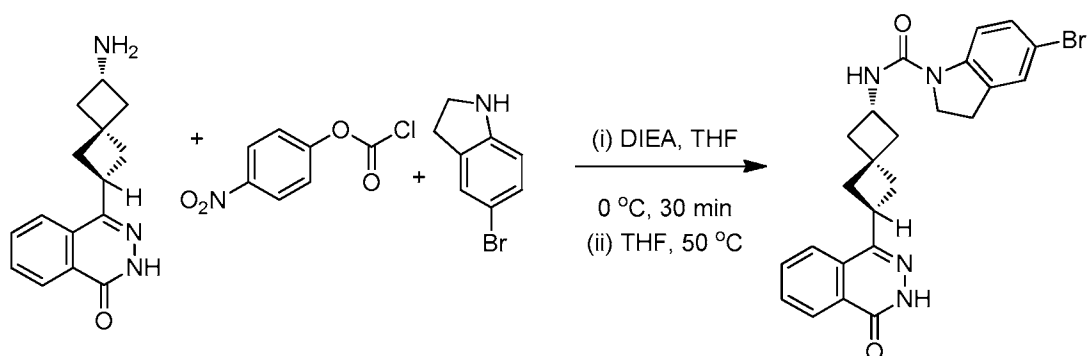


Tabla 15

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
228		1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-3-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	455,4	E: 1,37 F: 1,35	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,86 (d a, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,37 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 4,05 (sext, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,00 (t a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H)
229		1-(4-(1-(² H ₃)metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-3-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	458,2	E: 1,32 F: 1,33	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,37 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 2,60 (t a, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,00 (t a, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 1,82 (t a, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H)
230		1-(4-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-3-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	481,1	E: 1,47 F: 1,49	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 6,37 (d a, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,00 (t a, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 1,82 (t a, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
231		1-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)urea	525,3	E: 1,41 F: 1,42	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,37 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (tt, <i>J</i> = 10,4, 5,1 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,96 (d a, <i>J</i> = 1,1 Hz, 2H), 3,88 (quint., <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 5H), 1,87-1,77 (m, 1H)
232		1-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)urea	523,2	E: 1,65 F: 1,65	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,43 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,01 (t a, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H)
233		1-((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea	483,3	E: 1,65 F: 1,65	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,06 (sext, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (t a, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H)

Ejemplo 234: 5-Bromo-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida

5

A una suspensión del Intermedio 2, HCl (200 mg, 0,685 mmol) en THF (15 ml), se le añadió DIEA (0,299 ml, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (166 mg, 0,823 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadieron 5-bromoindolina (272 mg, 1,37 mmol) y DIEA (0,299 ml, 1,71 mmol), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 30-100 %/DCM) para proporcionar el Ejemplo 234 (229 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 479,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d a, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,19-4,05 (m, 1H), 3,90 (t a, *J* = 8,7 Hz, 3H), 3,11 (t a, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,60 (s a, 1H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,19 (c, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,03 (t a, *J* = 10,1 Hz, 1H); HPLC TR = 1,97 min (Método E), 2,04 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 16 se prepararon utilizando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 216 haciendo reaccionar el Ejemplo 234 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados.

5

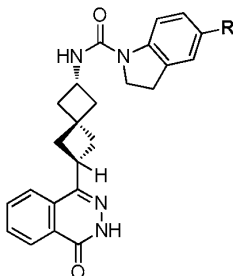
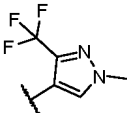
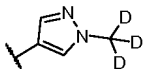
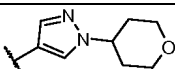
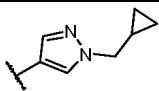
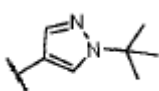


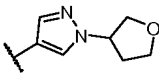
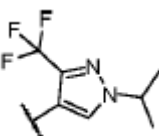
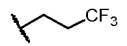
Tabla 16

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
235		5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	481,3	E: 1,51 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89- 7,80 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d a, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (t a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 2,58 (s a, 1H), 2,40- 2,30 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,06- 1,97 (m, 1H)
236		5-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	507,3	E: 1,66 F: 1,70	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,88- 7,80 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,68 (dt, <i>J</i> =7,3, 3,6 Hz, 1H), 3,09 (t a, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,02 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H)
237		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroplitalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	509,4	E: 1,37 F: 1,65	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d a, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,71 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 3H), 3,11 (t a, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H)

(continuación)

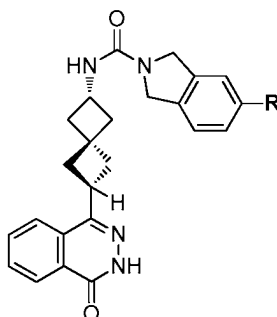
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
238		5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	549,4	E: 1,81 F: 1,83	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,15 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,12 (t a, J= 8,6 Hz, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H)
239		5-(1-(² H ₃)metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	484,2	E: 1,46 F: 1,47	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,76 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d a, J= 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,10 (t a, J=8,6 Hz, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,41-2,31 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H)
240		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1 7/-pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	551,2	E: 1,59 F: 1,55	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d a, J= 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,95 (d a, J=10,8 Hz, 2H), 3,88 (td, J=8,4, 4,2 Hz, 3H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 5H)
241		5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	521,2	E: 1,75 F: 1,74	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 6,70 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 4,13 (sext, J=7,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J=7,1 Hz, 2H), 3,91-3,83 (m, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,56-0,49 (m, 2H), 0,36 (d a, J=5,0 Hz, 2H)
242		5-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	523,2	E: 1,85 F: 1,84	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,76 (t, J=4,1 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d a, J= 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 4,13 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,10 (t a, J= 8,6 Hz, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,52 (s, 9H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
243		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahidrofurano-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)indolin-1-carboxamida	537,4	E: 1,57 F: 1,54	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d a, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 6,70 (d a, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,10 (t a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 4H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,02 (t a, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H)
244		5-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	577,3	E: 2,00 F: 2,05	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d a, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,57 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 3H), 3,12 (t a, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,18 (c, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6H)
245		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(3,3,3-trifluoropropil)indolin-1-carboxamida	497,3	E: 2,00 F: 2,00	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,24 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d a, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 6,68 (d a, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,04 (t a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 3H), 2,38-2,24 (m, 3H), 2,14 (t a, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 1,97 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)

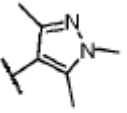
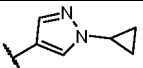
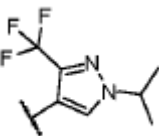
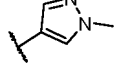
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 17 se prepararon utilizando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 216 haciendo reaccionar el Intermedio 74 con los ácidos borónicos/ésteres de boronato/trifluoroboratos potásicos apropiados.

5

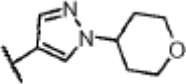
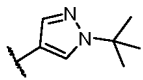
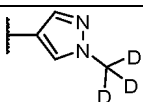


10

Tabla 17

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
246		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoindolin-2-carboxamida	509,4	E: 1,33 F: 1,52	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,48 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 4,59 (s a, 2H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)
247		5-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	507,4	E: 1,58 F: 1,59	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,10 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 3,72 (tt, <i>J</i> =7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H), 2,15 (t a, <i>J</i> =9,7 Hz, 2H), 1,98 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 2H)
249		5-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	578,1	E: 1,92 F: 1,97	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 7,95- 7,89 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,85- 7,79 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 4H), 4,15- 4,05 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,97 (t, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 1,47 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6H)
250		5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	481,1	E: 1,39 F: 1,40	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,88- 7,78 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,48 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,10 (sext, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H), 2,15 (t a, <i>J</i> =9,8 Hz, 2H), 1,98 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
251		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoindolin-2-carboxamida	551,5	E: 1,51 F: 1,51	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,28 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (d a, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,38 (td, <i>J</i> =10,5, 5,4 Hz, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,88 (t a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 3H), 2,15 (t a, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 2,03-1,81 (m, 6H)
252		5-(1- <i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	523,2	E: 1,73 F: 1,76	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 6,49 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,55 (s a, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H), 2,15 (t a, <i>J</i> = 9,8 Hz, 2H), 1,98 (t a, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H)
253		5-(1-(² H ₃)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoindolin-2-carboxamida	484,3	E: 1,39 F: 1,40	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,53-12,45 (m, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d a, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 3H), 2,15 (t a, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 1,98 (t a, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 18 se prepararon usando un procedimiento similar como el que se muestra en el Ejemplo 50 haciendo reaccionar el Ejemplo 50A con la amina apropiada.

5

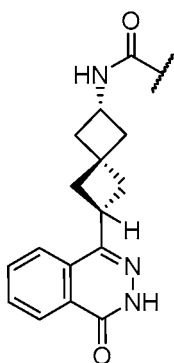
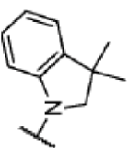
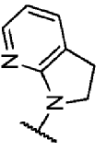
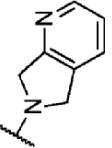
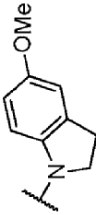
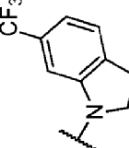
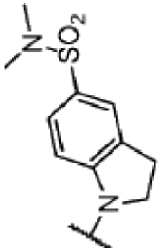
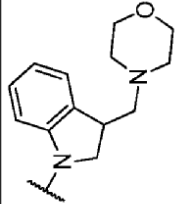
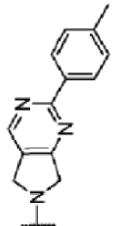
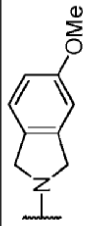
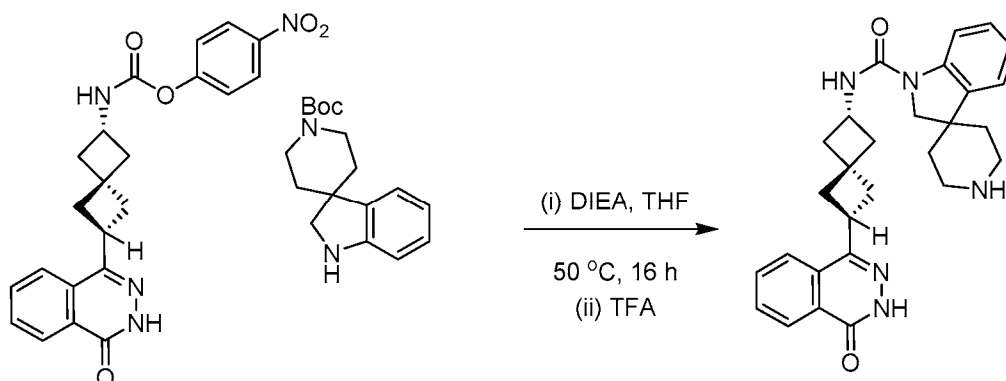


Tabla 18

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
255		3,3-dimetil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	429,0	E: 1,84 F: 1,84	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,74 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,91 (d a, J=5,2 Hz, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,00 (t a, J=10,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J=2,5 Hz, 6H), 1,16 (t, J=7,3 Hz, 1H)
256		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]piridin-1-carboxamida	402,1	E: 1,18 F: 1,63	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 9,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,56 (d a, J=7,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=7,1, 5,5 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,01 (t a, J=8,6 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,36 (t a, J=8,8 Hz, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H)
257		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5H-pirrol [3,4-b]piridin-6(7H)-carboxamida	402,3	E: 0,98 F: 1,15	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,43 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=7,6, 5,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,57 (d a, J=24,2 Hz, 4H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,40-2,29 (m, 3H), 2,15 (t a, J=9,6 Hz, 2H), 1,98 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
258		5-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	431,1	E: 1,56 F: 1,56	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,04 (t a, J=8,5 Hz, 2H), 2,57 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 3H), 2,15 (t a, J=9,8 Hz, 2H), 1,98 (t a, J=9,9 Hz, 1H)
259		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil) indolin-1-carboxamida	469,2	E: 1,90 F: 1,90	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,15 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,93 (t a, J=8,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,16 (t a, J=8,5 Hz, 2H), 2,58 (s a, 1H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H)

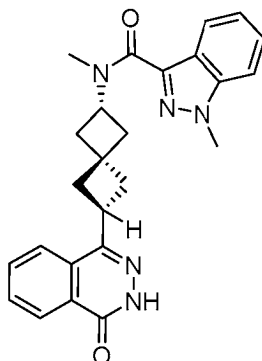
(continuación)					
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
260		5-(N,N-dimetilsulfamoyl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3] heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	508,1	E: 1,54 F: 1,53	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 6,97 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,95 (t a, J= 8,9 Hz, 2H), 3,88 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 3,17 (t a, J= 8,7 Hz, 2H), 2,55 (s a, 1H), 2,54 (s, 7H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H)
261		3-(morfolinometil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3] heptan-2-il)indolin-1-carboxamida	500,1	E: 1,16 F: 1,61	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,83 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,79 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,87 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,60 (s a, 1H), 2,60-2,52 (m, 3H), 2,44-2,26 (m, 5H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H)
262		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3] heptan-2-il)-2-(p-tolil)-5H-pirrol-6(7H)-carboxamida	493,2	E: 1,71 F: 1,72	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 3H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (d a, J= 8,6 Hz, 3H), 2,17 (t a, J= 9,8 Hz, 2H), 2,00 (t a, J=10,0 Hz, 1H)
263		5-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3] heptan-2-il)isindolin-2-carboxamida	431,2	E: 1,50 F: 1,50	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,20 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,87 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,13 (t a, J=9,5 Hz, 2H), 1,96 (t, J=10,0 Hz, 1H)
264		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxamida	402,3	E: 0,87 F: 1,13	RMN ¹ H: (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,38 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,57 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 4,60 (d a, J= 8,2 Hz, 4H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,87 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,97 (t a, J=10,0 Hz, 1H)

Ejemplo 265. *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxamida

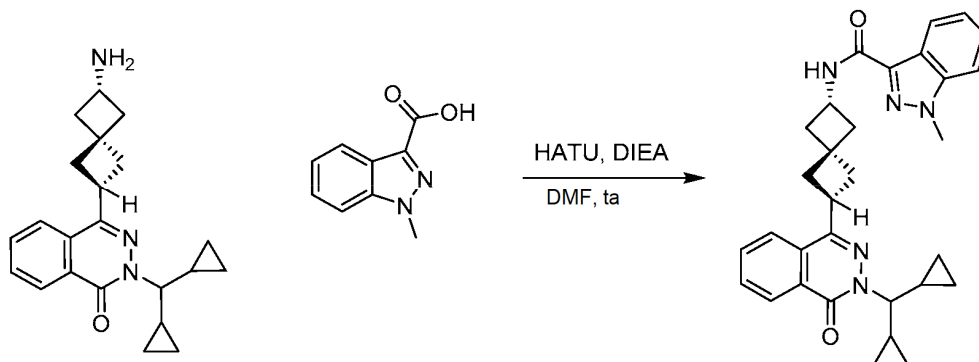


Se puso espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 0,128 mmol) en un vial de presión, y se añadió una solución del Ejemplo 50A (21,6 mg, 0,051 mmol) en THF (2 ml), seguido de DIEA (0,027 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min, y después a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, después el residuo se trató con TFA (2 ml) a ta durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 265 (11,6 mg, rendimiento del 48 %). EM (IEN) *m/z*: 470,3 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,84 (dd, *J*=17,1, 8,2 Hz, 3H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,72 (d a, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,36 (d a, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,92 (t a, *J*=13,1 Hz, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,77 (d a, *J*=12,9 Hz, 2H); HPLC TR = 1,18 min (Método E), 1,13 min (Método F).

Ejemplo 266. *N*,1-dimetil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



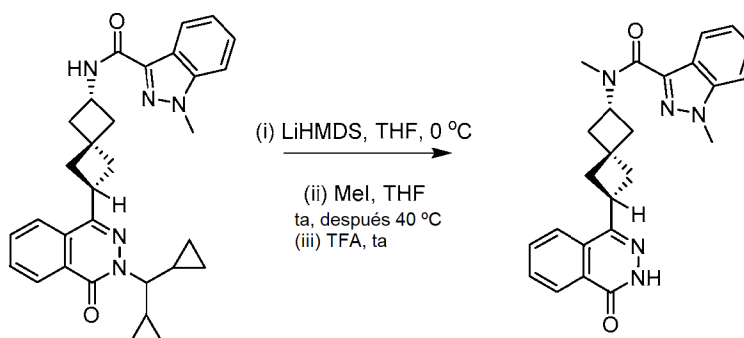
Ejemplo 266A: *N*-((*aR*)-6-(3-(diciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida



Una solución de ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (108 mg, 0,611 mmol) se disolvió en DMF anhidra (2,5 ml), se le añadieron DIEA (0,291 ml, 1,66 mmol) y HATU (243 mg, 0,638 mmol). Después de agitar durante 30 min a ta, la

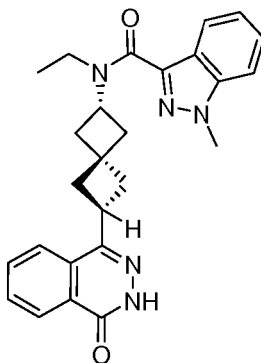
solución obtenida se añadió a una solución del Intermedio 76 (194 mg, 0,555 mmol) y DIEA (0,291 ml, 1,66 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-30 %/DCM) para proporcionar el Ejemplo 266a (107 mg, rendimiento del 38 %) en forma de una espuma incolora. EM (IEN) m/z: 508,4 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,47 (dd, J= 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,29 (ddd, J=8,0, 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 4,61 (sext, J= 8,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89 (quint., J=8,0 Hz, 1H), 3,82 (t a, J= 9,2 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,66 (d, J=8,0 Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,21 (dd, J= 11,0; 8,8 Hz, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 2H), 0,56-0,49 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 4H).

Ejemplo 266:



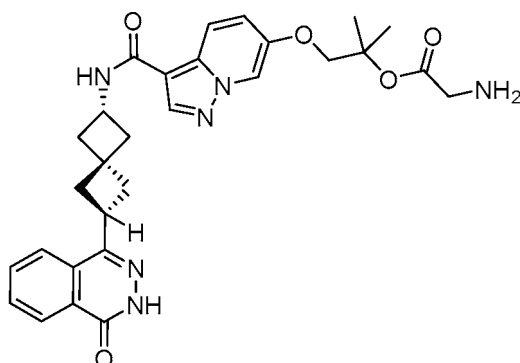
A una solución del Ejemplo 266A (15 mg, 0,030 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se le añadió LiHMDS (1 M en THF) (0,044 ml, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió yoduro de metilo (5,5 µl, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió LiHMDS adicional (1 M en THF) (0,044 ml, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con TFA (2 ml) durante 15 min a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 266 (5,2 mg, rendimiento del 39 %). EM (IEN) m/z: 428,3 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s a, 1H), 8,24 (d a, J=7,4 Hz, 1H), 7,97-7,78 (m, 4H), 7,70 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,24 (t a, J=10,1 Hz, 1H); HPLC TR = 1,64 min (Método E), 1,63 min (Método F).

Ejemplo 267: *N*-etil-1-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



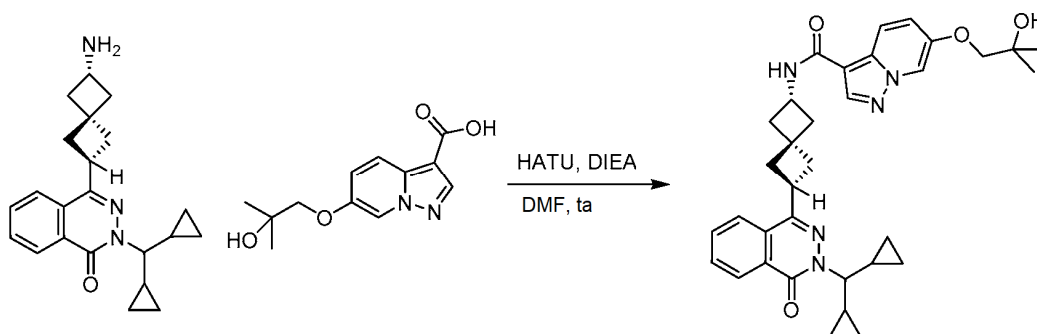
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 266, sustituyendo MeI por EtI proporcionó el Ejemplo 267. EM (IEN) m/z: 442,1 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s a, 1H), 8,24 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,98-7,78 (m, 4H), 7,69 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,45 (t a, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89 (s a, 1H), 3,38 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43-2,27 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,13 (s a, 3H); HPLC TR = 1,96 min (Método E), 2,00 min (Método F).

Ejemplo 268. 2-aminoacetato de 2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo, TFA



5

Ejemplo 268A. *N*-((*aR*)-6-(3-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



10

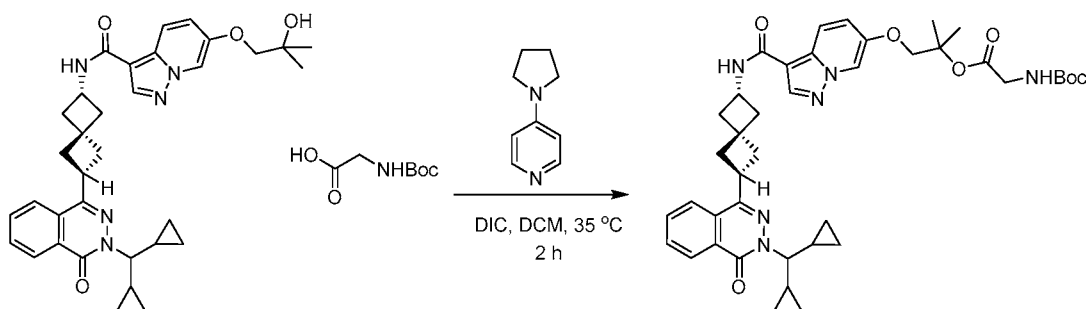
El Intermedio 29 (113 mg, 0,451 mmol) se disolvió en DMF (4,0 ml), después se añadieron DIEA (0,225 ml, 1,29 mmol) y HATU (171 mg, 0,451 mmol). Después de agitar durante 30 min a ta, la solución obtenida se añadió a una solución del Intermedio 76 (150 mg, 0,429 mmol) y DIEA (0,225 ml, 1,29 mmol) en DMF (4,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (3 x) y salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 30-100 %/DCM) para dar el Ejemplo 268A (215 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 582,6 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45-8,41 (m, 2H), 8,28 (dd, *J*=8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,27 (dd, *J*=9,6; 2,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,36 (sext, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,97 (quint., *J*=8,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (t a, *J*=9,1 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,07 (dd, *J*=10,9; 9,2 Hz, 1H), 1,52 (dt, *J*=7,6, 4,8 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 0,66 (tt, *J*=8,6, 4,5 Hz, 2H), 0,55 (dc, *J*=9,5, 4,9 Hz, 2H), 0,32 (cd, *J*=8,4, 4,1 Hz, 2H), 0,17 (dc, *J*=9,7, 4,7 Hz, 2H).

15

20

25

Ejemplo 268B: 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetato de 1-((3-(((*aR*)-6-(3-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo

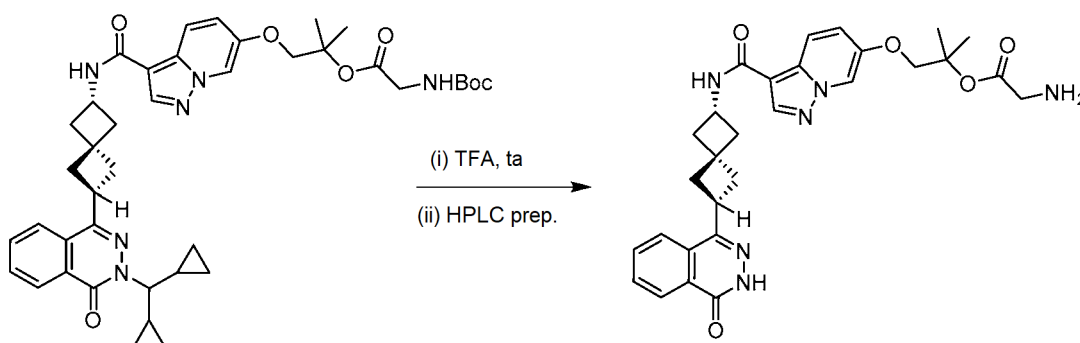


30

El Ejemplo 268A (70 mg, 0,120 mmol) se disolvió en DCM anhidro (5,0 ml), después se añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (63 mg, 0,36 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)piridina (17,8 mg, 0,120 mmol). La mezcla de

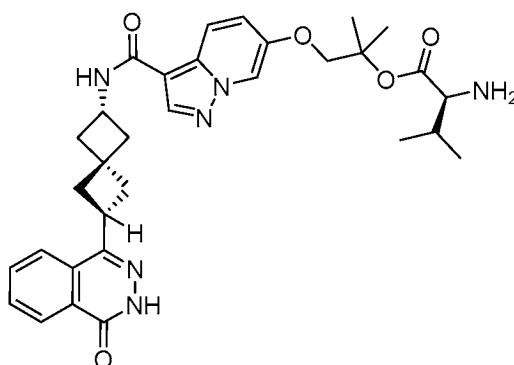
reacción se calentó a 35 °C, y se añadió gota a gota DIC (0,056 ml, 0,36 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a 35 °C, después a ta durante un adicional de 16 h. Se añadió ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético adicional (63 mg, 0,36 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,056 ml, 0,36 mmol) durante 15 min a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con MeOH (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 268B (50 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 739,7 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,55-8,49 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,16-8,06 (m, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,12 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,37 (sext, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,97 (quint., $J=8,0$ Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 1H), 3,59 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,07 (t, $J=10,0$ Hz, 1H), 1,60-1,46 (m, 9H), 1,36 (s, 6H), 0,66 (tt, $J=8,6$, 4,6 Hz, 2H), 0,55 (dc, $J=9,3$, 4,8 Hz, 2H), 0,36-0,27 (m, 2H), 0,17 (dc, $J=9,4$, 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 268:



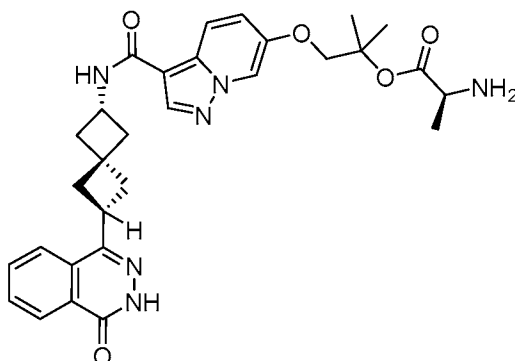
El Ejemplo 268B (50 mg, 0,068 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta. El TFA se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 268 (20,9 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 545,4 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,14 (s a, 3H), 8,11 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,28 (dd, $J=9,6$; 2,2 Hz, 1H), 4,37 (sext, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,91 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,78 (d a, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,57 (ddd, $J=10,9$, 8,0, 3,0 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,04 (dd, $J=11,0$; 9,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H); HPLC TR = 5,18 min (Método A), 5,86 min (Método B).

Ejemplo 269. 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 268, sustituyendo ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético por ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico proporcionó el Ejemplo 269. EM (IEN) m/z : 587,6 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 8,52 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 5H), 8,11 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,23 (dd, $J=9,6$; 2,2 Hz, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,33 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57 (ddd, $J=10,9$, 8,1, 3,0 Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04 (dd, $J=11,0$, 9,1 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 0,99 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); HPLC TR = 5,67 min (Método A), 6,43 min (Método B).

Ejemplo 270: 2-aminopropanoato de ((S)-2-metil-1-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo, TFA



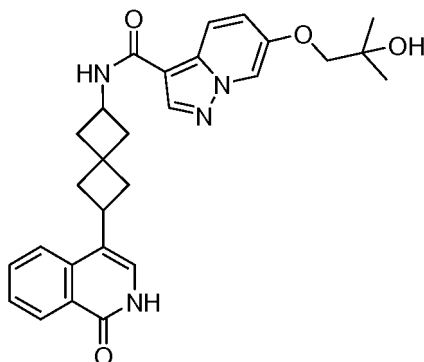
5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 268, sustituyendo ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acético por ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico proporcionó el Ejemplo 270. EM (IEN) *m/z*: 559,5 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,52 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32-8,21 (m, 5H), 8,11 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 4,37 (dc, *J*= 16,1, 8,2 Hz, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,90 (quint., *J*=8,5 Hz, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,57 (ddd, *J*= 11,0, 8,1, 3,2 Hz, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,2 Hz, 3H); HPLC TR = 5,31 min (Método A), 6,03 min (Método B).

10

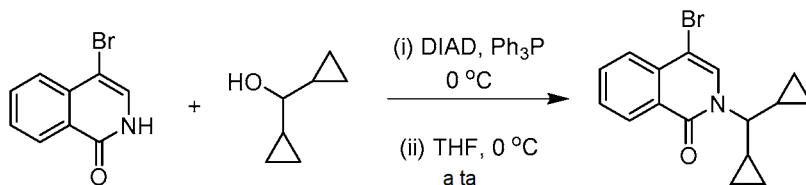
Ejemplo 271: 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida, TFA

15



Ejemplo 271 A: 4-bromo-2-(d ciclopropilmetil)isoquinolin-1(2H)-ona

20

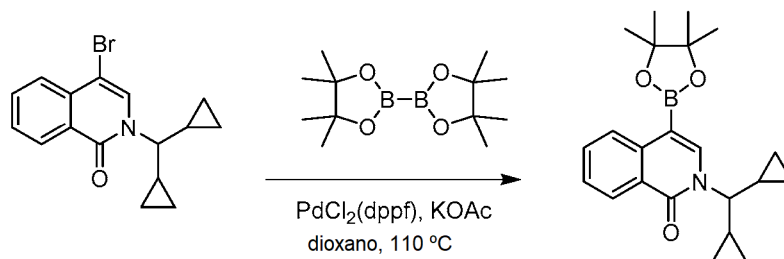


A una solución de Ph₃P (0,937 g, 3,57 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C, se le añadió DIAD (0,694 ml, 3,57 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min (se formó una suspensión espesa). Después, se añadió una suspensión de 4-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (0,400 g, 1,79 mmol) y d ciclopropilmetanol (0,263 ml, 2,23 mmol) en THF seco (8 ml), y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta, y se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una cantidad adicional de Ph₃P (0,937 g, 3,57 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota DIAD (0,694 ml, 3,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a 0 °C, y durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml). Después, se añadió CELITE®, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®): (gradiente de EtOAc al 0-80 %/DCM) para dar el Ejemplo 271A (0,191 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 317,9 (M+H)⁺; RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (dd, *J*=8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,74 (td, *J*=7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 3,99 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 2H), 0,57 (dc, *J*= 9,8, 4,9 Hz, 2H), 0,49-0,32 (m, 4H).

25

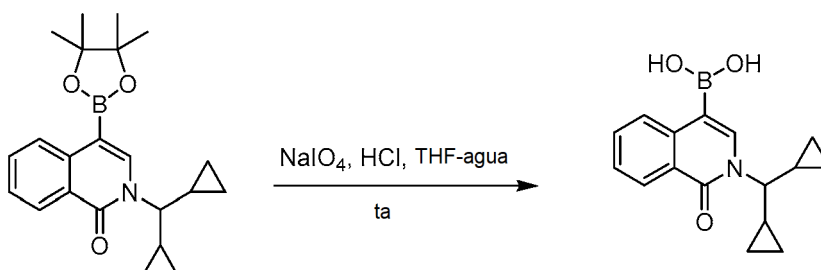
30

Ejemplo 271B: 2-(díciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1 (2H)-ona



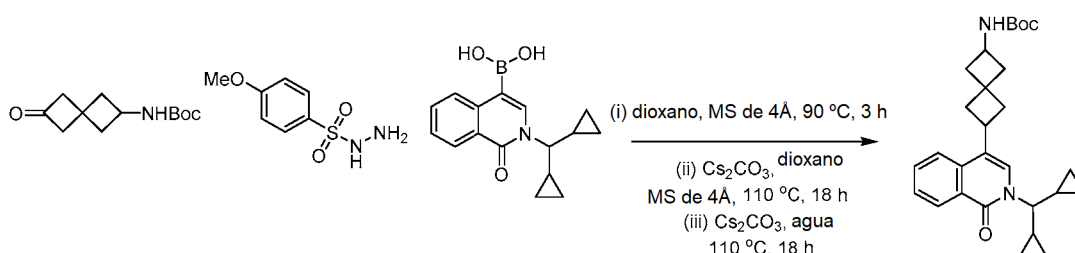
- 5 Una mezcla del Ejemplo 271A (191 mg, 0,600 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (229 mg, 0,900 mmol) y acetato potásico (177 mg, 1,80 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó (3x vacío/Ar). Después, se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (13 mg, 0,018 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se añadió CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga sólida en CELITE®, gradiente de EtOAc al 0-50 %/hex) para dar el Ejemplo 271B (196 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 366,1 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,33 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,74 (ddd, J= 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J=8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,56 (dc, J= 9,6, 4,7 Hz, 2H), 0,40-0,31 (m, 2H), 0,14 (dc, J= 9,8, 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 271C: ácido (2-(díciclopropilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)borónico



- 20 Una mezcla del Ejemplo 271B (196 mg, 0,537 mmol) y peryodato sódico (344 mg, 1,61 mmol), se agitó en THF (4 ml) y agua (1 ml) durante 30 min. Después, se añadió HCl (1M ac.) (0,376 ml, 0,376 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 271C (42 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 284,0 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,47 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J=8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,66 (ddd, J= 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 1,45 (s a, 2H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,56 (dc, J= 9,3, 4,8 Hz, 2H), 0,39-0,29 (m, 2H), 0,15 (dc, J= 9,9, 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 271D. (6-(2-(díciclopropilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

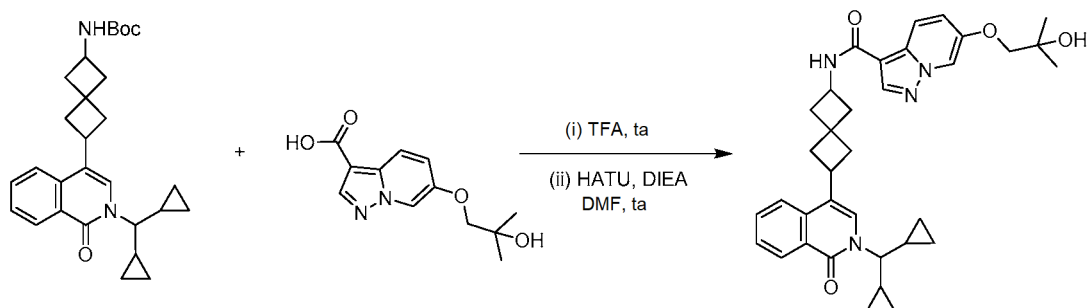


- 35 Se disolvieron (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,44 mmol) y 4-metoxibencenosulfonohidrazida (90 mg, 0,44 mmol) en dioxano (2. ml) y se añadieron TM de 4Å (100 mg). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), y después se agitó a 90 °C durante 3 h en Ar. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y se añadieron el Ejemplo 271C (42 mg, 0,148 mmol), carbonato de cesio (72,5 mg, 0,223 mmol) y TM de 4Å (100 mg). El vial se desgasificó de nuevo (3x vacío/Ar), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en Ar durante 18 h.

Se añadió carbonato de cesio adicional (72,5 mg, 0,223 mmol), junto con agua (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se desgasificó, se tapó, y se agitó a 110 °C durante 14 h. El material se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 271D (19 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)m/z: 449,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 271E. *N*-(6-(2-(d ciclopropilmetil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



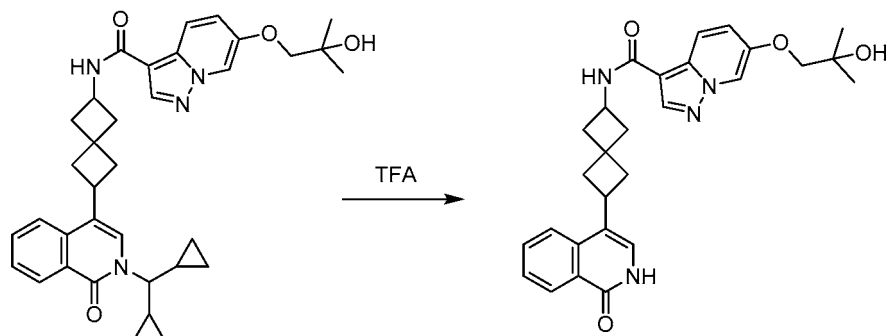
10

El Ejemplo 271D (19 mg, 0,042 mmol) se disolvió en TFA (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó para proporcionar la sal de amina. En un vial separado, el Intermedio 29 (13,8 mg, 0,055 mmol) se suspendió en DMF anhidra (1 ml), después se añadieron DIEA (0,022 ml, 0,13 mmol) y HATU (18,5 mg, 0,049 mmol). Después de agitar durante 30 min a ta, la solución obtenida se añadió a una solución de la sal de amina y DIEA (0,022 ml, 0,13 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después, se inactivó con MeOH (0,1 ml), se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 271E (10 mg, rendimiento del 41 %). EM (IEN) m/z: 581,5 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 8,38-8,34 (m, 1H), 8,27 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,41 (ddd, J=8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (dd, J= 9,6; 2,2 Hz, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 4H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,26 (t, J= 9,9 Hz, 1H), 2,18 (dt, J=18,9, 9,7 Hz, 2H), 2,03 (t, J=10,0 Hz, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,71-0,64 (m, 2H), 0,57 (dc, J=9,3, 4,5 Hz, 2H), 0,40-0,28 (m, 4H).

15

20

Ejemplo 271:



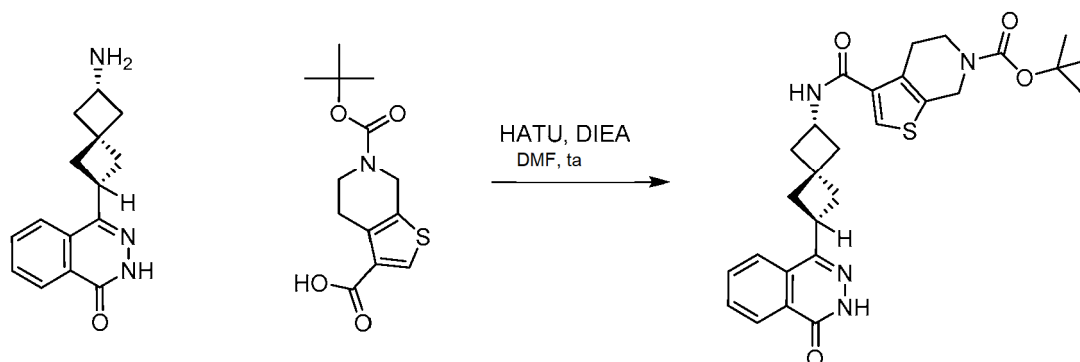
25

El Ejemplo 271E (10 mg, 0,017 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió en un vial de microondas, se tapó y se irradió a 80 °C durante 15 min. El TFA se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 271 (1,2 mg, rendimiento del 11 %). EM (IEN) m/z: 487,4 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s a, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,27 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,40 (ddd, J=8,0, 6,7, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,18 (t, J=9,9 Hz, 2H), 2,11 (t, J=10,2 Hz, 1H), 2,01 (dd, J=11,0, 9,1 Hz, 1H), 1,28 (s, 6H); HPLC TR = 6,81 min (Método A), 6,92 min (Método B).

30

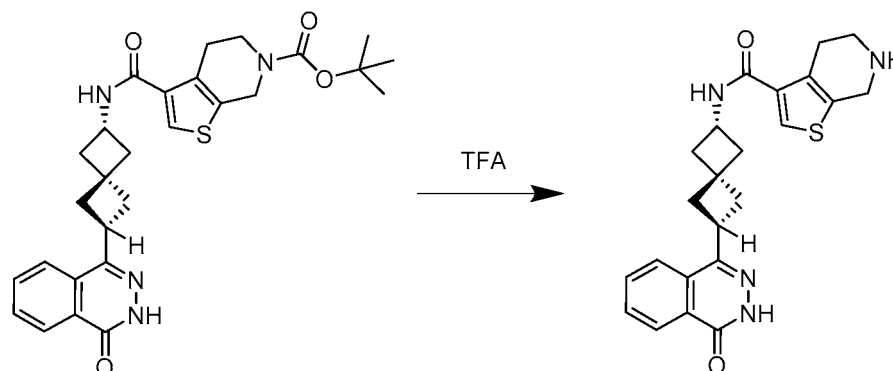
35

Ejemplo 272. 3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo



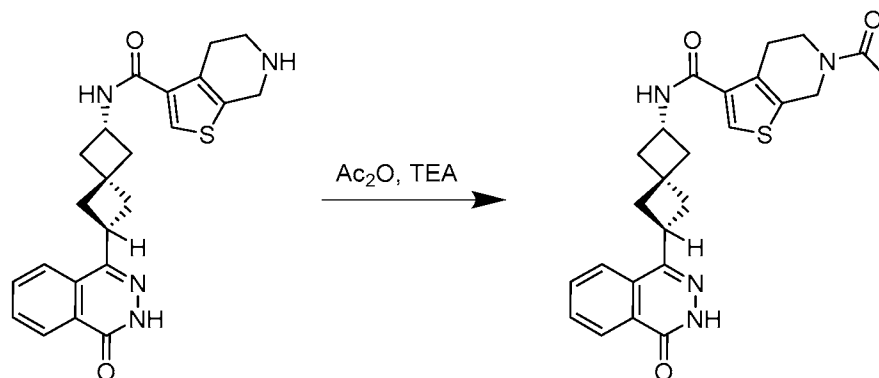
5 A una suspensión de ácido 6-Boc-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (53,4 mg, 0,189 mmol) y el Intermedio 2, HCl (50 mg, 0,171 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron HATU (71,7 mg, 0,189 mmol) y DIEA (0,090 ml, 0,51 mmol). LA solución resultante de color amarillo se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 272 (88 mg, rendimiento del 98 %). EM (IEN) m/z: 521,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 4,53 (s a, 2H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,53 (s a, 1H), 2,78 (s a, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,00 (t, J=10,0 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H); HPLC TR = 1,88 min (Método E), 1,88 min (Método F).

15 Ejemplo 273. N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida, TFA



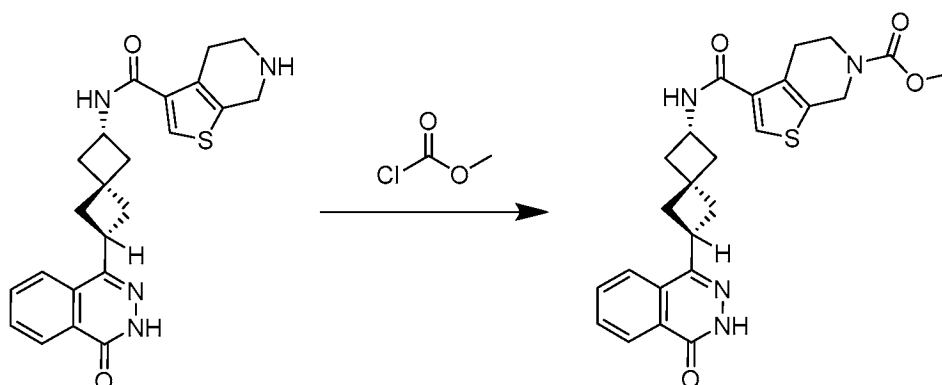
20 El Ejemplo 272 (79 mg, 0,151 mmol) se disolvió en TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 min, después se concentró para proporcionar el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 421,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,27 (dd, J= 19,2; 7,6 Hz, 2H), 8,02-7,70 (m, 4H), 4,32-4,18 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 2,89 (d, J=5,4 Hz, 2H), 2,72 (d, J=7,3 Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90 (s a, 3H); HPLC TR = 1,11 min (Método E), 0,94 min (Método F).

25 Ejemplo 274. 6-acetil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



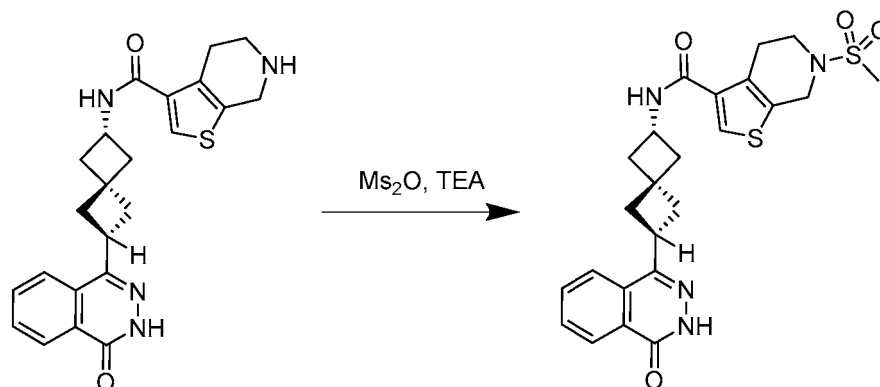
A una solución del Ejemplo 273 (15 mg, 0,028 mmol) y TEA (20 μ l, 0,14 mmol) en THF (1 ml) a ta, se le añadió Ac₂O (4 μ l, 0,042 mmol). La mezcla se agitó a ta 25 min, después se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 274 (12,1 mg, rendimiento del 93 %). EM (IEN) m/z: 463,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,79 (m, 4H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,88 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,39 (s a, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,75 (s a, 1H), 2,57 (d, J=11,3 Hz, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H); HPLC TR = 1,42 min (Método E), 1,46 min (Método F).

Ejemplo 275. 3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6 (7H)-carboxilato de metilo



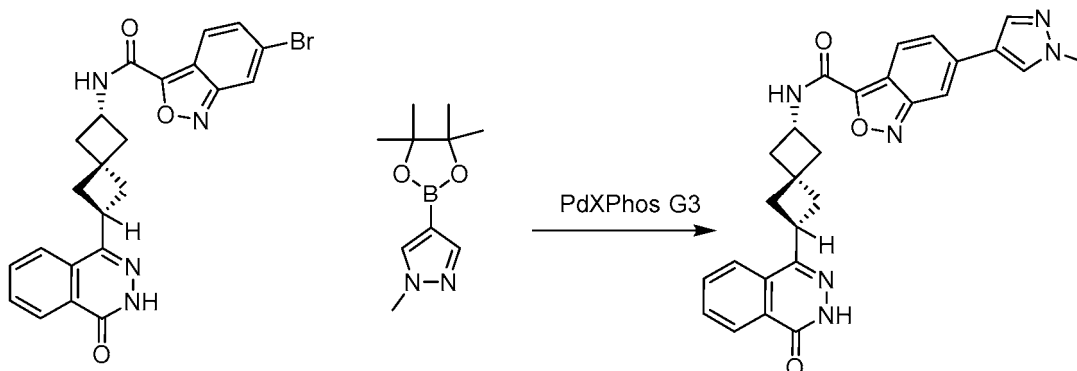
A una solución del Ejemplo 273 (15 mg, 0,028 mmol) y TEA (20 μ l, 0,143 mmol) en THF (1 ml) a ta, se añadió cloroformiato de metilo (3,26 μ l, 0,042 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a ta durante 25 min, después se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 275 (13,0 mg, rendimiento del 97 %). EM (IEN) m/z: 479,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 4,59 (s a, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H); HPLC TR = 1,61 min (Método E), 1,67 min (Método F).

Ejemplo 276. 6-(metilsulfonil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



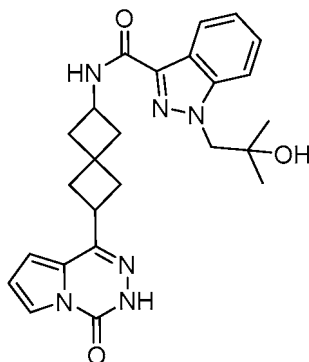
A una solución del Ejemplo 273 (15 mg, 0,028 mmol) y TEA (20 μ l, 0,14 mmol) en THF (1 ml) a ta, se le añadió metanosulfónico anhídrido (7,3 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 25 min, después se inactivó con una gota de MeOH. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH/DMSO, se filtró y se sometió mediante purificación, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 276. (3,2 mg, rendimiento del 23 %). EM (IEN) m/z: 499,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,28 (c, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,03 (t, J=10,1 Hz, 1H); HPLC TR = 1,50 min (Método E), 1,49 min (Método F).

Ejemplo 277. 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida

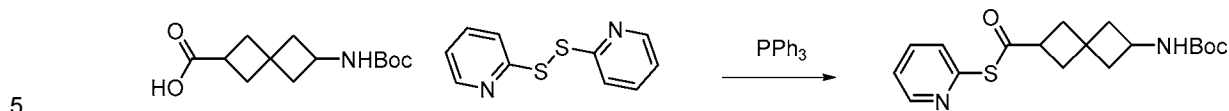


Una solución del Ejemplo 284 (10 mg, 0,021 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13 mg, 0,063 mmol) en THF (2,0 ml) y ácido fosfórico, sal potásica (0,5 M ac.) (0,083 ml, 0,042 mmol) se purgó con argón. Se añadió Pd-XPhos G3 (1,7 mg, 2,0 μ mol). El vial de presión se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 277 (2,0 mg, rendimiento del 20 %). EM (IEN) m/z: 481,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99-7,77 (m, 5H), 7,57 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H); HPLC TR = 1,72 min (Método E), 1,76 min (Método F).

Ejemplo 278. 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrollo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

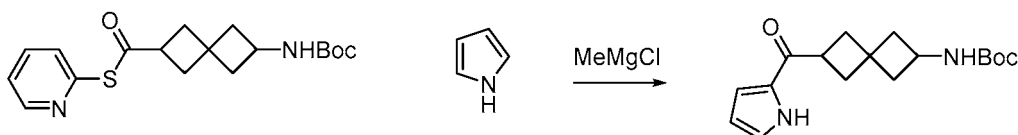


Ejemplo 278a. 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptano-2-carbotioato de S-piridin-2-ilo



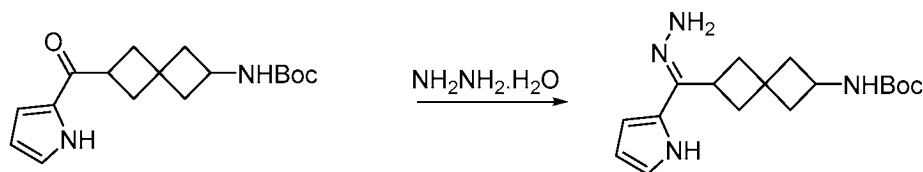
10 Ácido 6-(Boc-amino)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (197 mg, 0,733 mmol), trifenilfosfina (250 mg, 0,953 mmol), disulfuro de 2,2'-dipiridilo (210 mg, 0,953 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml) se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 278a (238 mg, rendimiento del 93 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 349,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,65-8,59 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,61 (dt, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,39 (quint., $J=8,4$ Hz, 1H), 2,58-2,31 (m, 5H), 2,21 (ddd, $J=11,8$, 8,5, 3,5 Hz, 1H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

15 Ejemplo 278b. (6-(1*H*-pirrol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



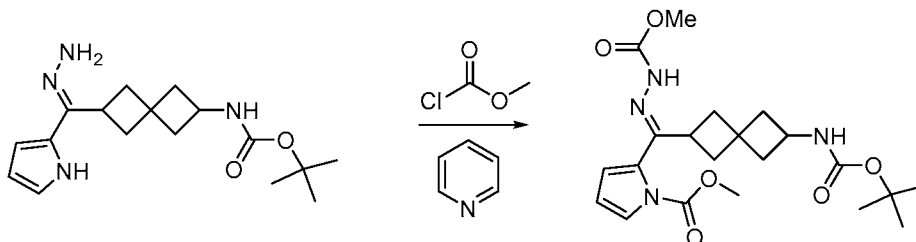
20 A una solución de 1*H*-pirrol (0,093 ml, 1,34 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) (0,35 ml, 1,05 mmol). La mezcla se agitó 15 min, después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió una solución del Ejemplo 278a (112 mg, 0,321 mmol) en THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, después se calentó gradualmente hasta 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl conc., después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-75 %/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 278b (92 mg, rendimiento del 94 %). EM (IEN) m/z : 305,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,44 (s a, 1H), 7,02 (td, $J=2,6$, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (ddd, $J=3,7$, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 6,26 (dt, $J=3,7$, 2,5 Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,69 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 4H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,91 (dd, $J=10,9$; 8,7 Hz, 1H), 1,79 (dd, $J=11,3$, 8,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

30 Ejemplo 278c. (6-(hidrazono(1*H*-pirrol-2-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de (*E*)-*tert*-butilo



35 El Ejemplo 278b (75 mg, 0,25 mmol), hidrato de hidrazina (0,5 ml, 10 mmol) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 90 °C durante 4 h, después se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 278c (78 mg, rendimiento del 100 %) en forma de una goma de color pardo claro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 319,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 278d. 2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)(2-(metoxycarbonil)hidrazono)metil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de (*E*)-metilo

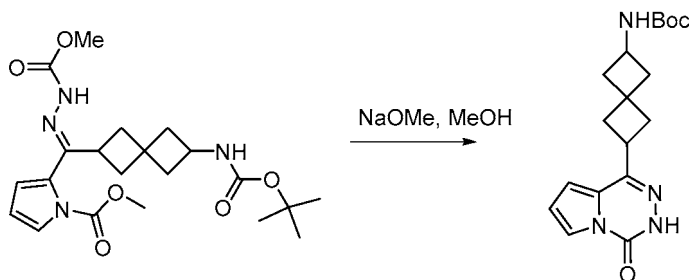


5

A una mezcla del Ejemplo 278c (76 mg, 0,24 mmol) y piridina (0,048 ml, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (0,037 ml, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, después se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-90 %/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 278d (64 mg, rendimiento del 61 %). EM (IEN) m/z: 435,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 278e. (6-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-*d*] [1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

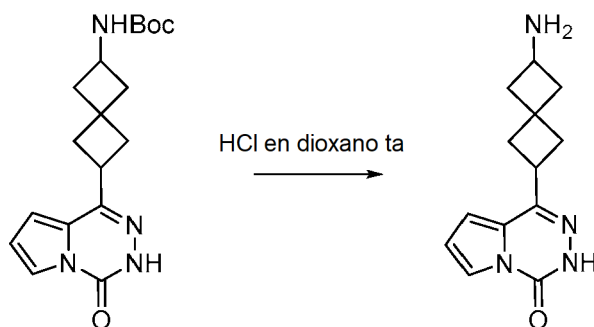


15

Al Ejemplo 278d (64 mg, 0,147 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió metóxido sódico (25 % en peso en MeOH) (159 mg, 0,737 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (1,25 N en MeOH) (0,589 ml, 0,737 mmol), después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 278e (32 mg, rendimiento del 63 %), EM (IEN) m/z: 345,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,72 (dd, *J*=3,1, 1,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J*=3,6; 3,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*=3,7; 1,5 Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,65 (quint., *J*=8,5 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,55-2,23 (m, 5H), 2,05 (dd, *J*=10,7, 8,9 Hz, 1H), 1,91 (dd, *J*=11,2, 8,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

20

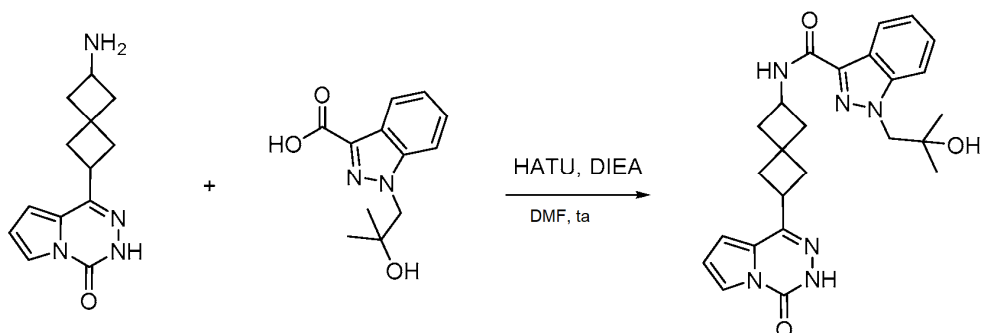
Ejemplo 278f. 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)pirrolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, HCl



El Ejemplo 278e (32 mg, 0,093 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar el Ejemplo 278f (25 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color gris. EM (IEN) m/z: 245,1 (M+H)⁺.

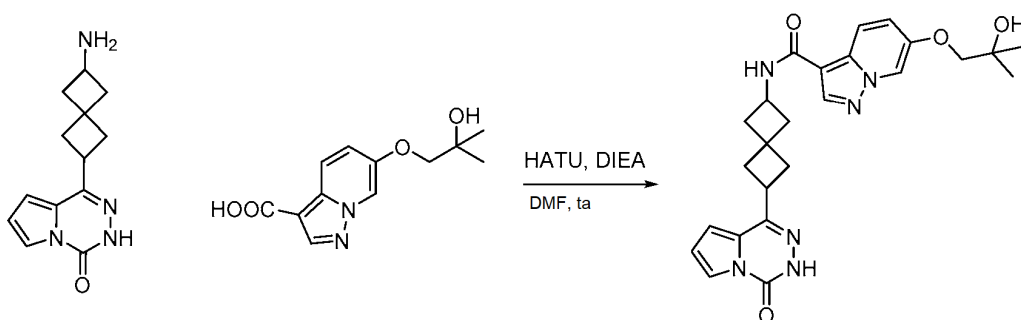
30

Ejemplo 278



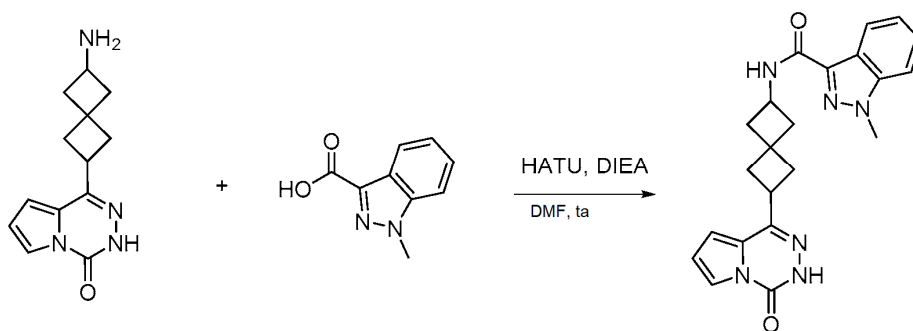
Al Ejemplo 278f (6 mg, 0,025 mmol), ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico (5,8 mg, 0,025 mmol), HATU (14 mg, 0,037 mmol) en DMF (0,5 ml), se le añadió DIEA (0,013 ml, 0,074 mmol). La mezcla se sonicó para hacer una solución homogénea, después se agitó a ta durante 1 h. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 278 (8,5 mg, rendimiento del 58 %). EM (IEN) *m/z*: 461,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J*= 8,4, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,70 (quint., *J*=8,5 Hz, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,65-2,38 (m, 5H), 2,32 (dd, *J*=10,7, 8,9 Hz, 1H), 2,18 (dd, *J*= 11,2; 9,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H); HPLC TR = 8,25 min (Método A), 7,26 min (Método B).

Ejemplo 279. 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-*d'*] [1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 278, sustituyendo ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico por el Intermedio 29 proporcionó el Ejemplo 279. EM (IEN) *m/z*: 477,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,52-4,35 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 2,71 (s a, 1H), 2,63-2,33 (m, 5H), 2,25 (t, *J*= 9,6 Hz, 1H), 2,11 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,35 (s, 6H); HPLC TR = 6,92 min (Método A), 6,16 min (Método B).

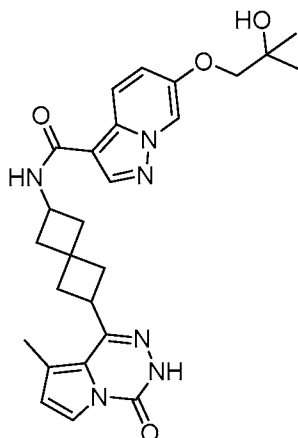
Ejemplo 280. 1-metil-*N*-(6-(4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-7][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, TFA



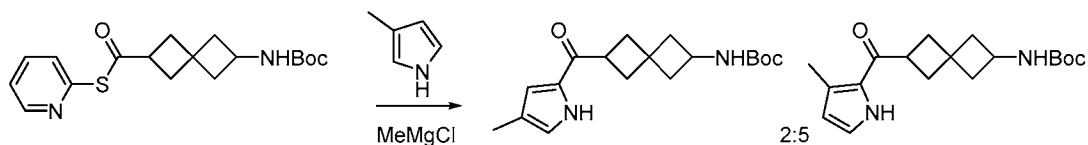
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 278, sustituyendo ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxílico por ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico proporcionó el Ejemplo 280. EM (IEN) *m/z*: 403,2

(M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,52-4,35 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 2,71 (s a, 1H), 2,63-2,33 (m, 5H), 2,25 (t, J=9,6 Hz, 1H), 2,11 (t, J=10,0 Hz, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,35 (s, 6H); HPLC TR = 8,84 min (Método A), 7,76 min (Método B).

5 Ejemplo 281. 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida, TFA



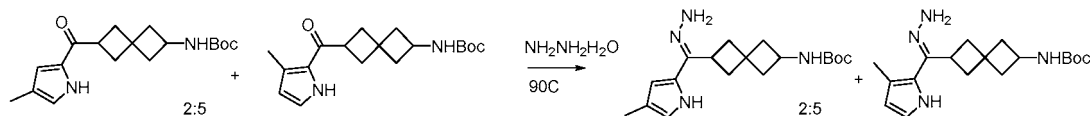
10 Ejemplo 281a. (6-(3-metil-1H-pirrol-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo y regioisómero



15 A una solución de 3-metil-1H-pirrol (52 mg, 0,45 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) (0,143 ml, 0,430 mmol). Después de 15 min, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió el Ejemplo 278a (50 mg, 0,14 mmol) en 0,5 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, se calentó gradualmente a 0 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 281a (33 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. EM (IEN) m/z: 319,3 (M+H)⁺.

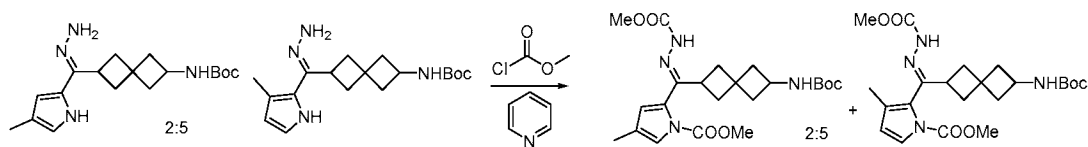
20

25 Ejemplo 281b. (6-(hidrazono(3-metil-1H-pirrol-2-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de (*E*)-*tert*-butilo y regioisómero



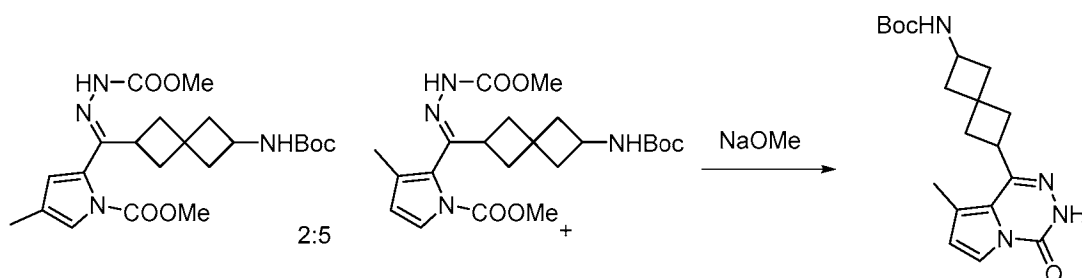
30 Una mezcla del Ejemplo 281a (32 mg, 0,10 mol) en hidrato de hidrazina (0,3 ml, 6,18 mmol) se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 281b (33 mg). El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. EM (IEN) m/z: 333,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 281c. (*E*)-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)(2-(metoxicarbonil)hidrazono)metil)-3-metil-1H-pirrol-1-carboxilato de metilo



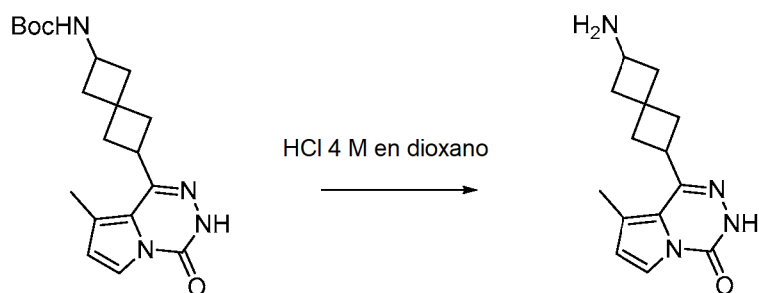
A una solución del Ejemplo 281b, piridina (50 μ l, 0,62 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 $^\circ\text{C}$, se le añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (30 μ l, 0,388 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, después se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 281c (40 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto es una mezcla 2:5 de regioisómeros. EM (IEN) m/z: 449,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 281d. (6-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



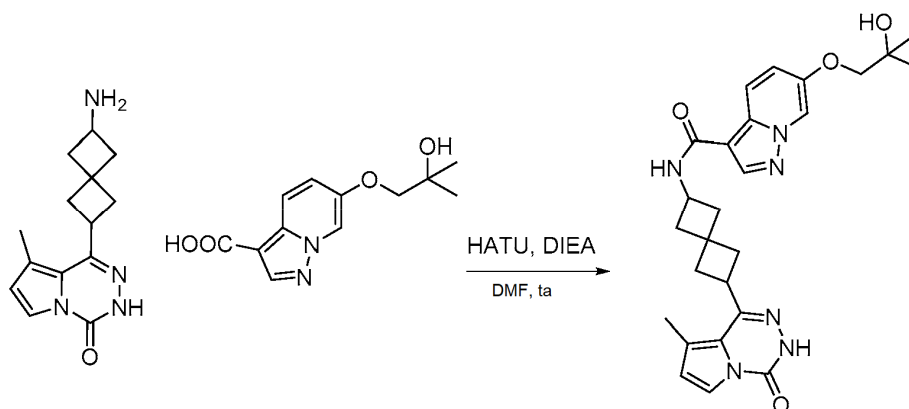
El Ejemplo 281c (30 mg, 0,067 mmol) y metanolato sódico (25 % en peso en MeOH) (72,3 mg, 0,334 mmol) en MeOH (0,5 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. La mezcla se trató con 0,4 ml HCl 1,25 N en MeOH, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 281d (6 mg, rendimiento del 25 %). EM (IEN) m/z: 359,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,59 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,74 (quint., $J=8,1$ Hz, 1H), 2,58-2,37 (m, 7H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,88 (dd, $J=11,2, 8,8$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 281e. 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)-8-metilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4(3H)-ona, HCl



El Ejemplo 281d (6 mg, 0,017 mmol) en HCl 4 N en dioxano (0,2 ml, 0,800 mmol) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el Ejemplo 281e (4,9 mg, rendimiento del 100 %), que se usó como tal en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 259,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 281



- 5 El Ejemplo 281e (5,0 mg, 0,017 mmol), el Intermedio 29 (4,3 mg, 0,017 mmol), HATU (9,7 mg, 0,026 mmol), DIEA (8,9 μ l, 0,051 mmol) en DMF se agitaron a ta durante 1 h. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 281 (2,5 mg, rendimiento del 24 %). EM (IEN) m/z: 333,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=9,7, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J=3,1 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83-3,74 (m, 1H), 2,74-2,05 (m, 11H), 1,35 (s, 6H); HPLC TR = 6,50 min (Método A), 7,60 min (Método B).
- 10 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 19 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 1. El Intermedio 2 se acopló con los ácidos apropiados. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 1, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

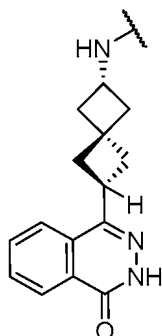
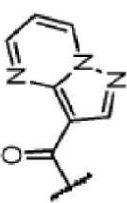
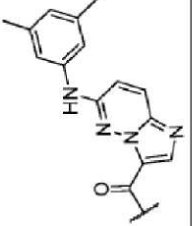
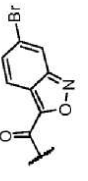
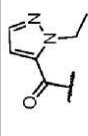
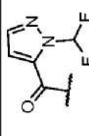
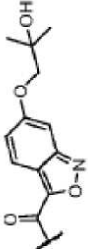


Tabla 19

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
282		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)pirazolo[1.5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamida	401,2	E: 1,28 F: 1,34	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,29 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,77 (m, 3H), 7,27 (dd, <i>J</i> =6,3, 4,4 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,32 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 2,18 (t, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 2,00 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)
283		6-((3,5-dimetilfenil)amino)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)imidazo[1.2- <i>b</i>]piridazina-3-carboxamida	520,1	E: 1,47 F: 1,70	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 2,36 (t, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 8H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,81 (t, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 1,64 (t, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H)
284		6-bromo- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida	479,0	E: 1,86 F: 1,87	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,34-8,20 (m, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,28 (dd, <i>J</i> =11,2, 8,6 Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H)
285		1-etil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)-1H-pirazol-5-carboxamida	378,0	E: 1,43 F: 1,42	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,17 (c, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,27 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,39 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H)
286		1-(difluorometil)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)-1H-pirazol-5-carboxamida	400,0	E: 1,59 F: 1,61	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,98-7,69 (m, 4H), 6,85 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,22-2,04 (m, 2H)
287		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1- <i>il</i>)espiro[3.3]heptan-2- <i>il</i>)benzo[c]isoxazol-3-carboxamida, TFA	489,2	A: 7,00 B: 8,05	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,45-8,29 (m, 1H), 8,00-7,78 (m, 4H), 6,97 (dd, <i>J</i> =9,5; 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 3,96 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,19 (dd, <i>J</i> =11,1, 9,1 Hz, 1H), 1,40-1,31 (m, 6H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 20 se prepararon usando un procedimiento similar como el que se muestra en el Ejemplo 123 haciendo reaccionar el Intermedio 2 con los ésteres apropiados.

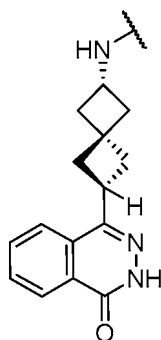
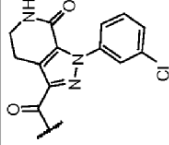
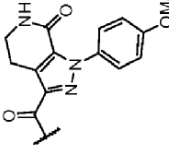
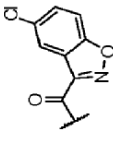
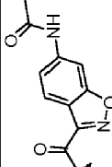
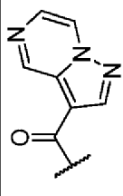
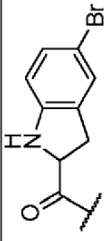
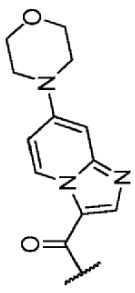


Tabla 20

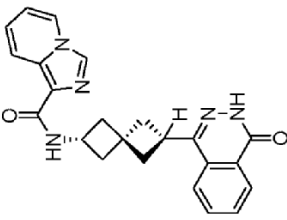
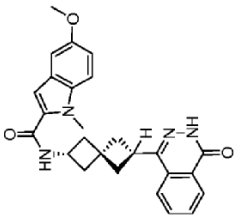
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
288		1-(3-clorofenil)-7-oxo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c]piridin-3-carboxamida	529,0	E: 1,78 F: 1,79	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,98 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 2H)
289		1-(4-metoxifenil)-7-oxo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida	525,1	E: 1,64 F: 1,64	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,98 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,54 (s a, 2H), 2,42-2,27 (m, 4H), 2,21-2,08 (m, 2H)
290		5-cloro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	435,3	E: 2,09 F: 2,11	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98-7,81 (m, 4H), 7,78 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 4H), 2,26 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H)
291		6-acetamido-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	458,1	E: 1,64 F: 1,67	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,16 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H)

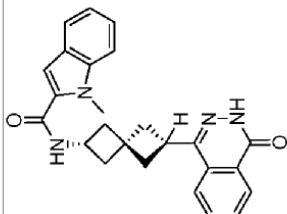
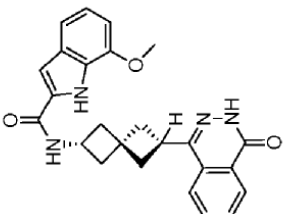
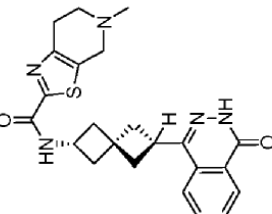
(continuación)

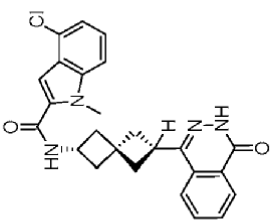
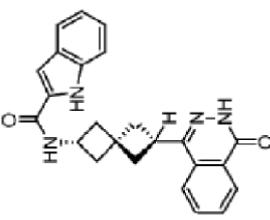
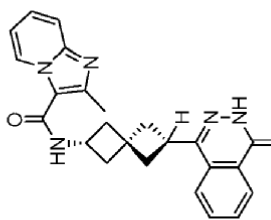
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H
467		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)pirazolo [1.5-a]pirazina-3-carboxamida	401,2	E: 1,21 F: 1,07	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,86 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,98-7,77 (m, 3H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,91 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, J= 11,6 Hz, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,0 Hz, 1H)
468		5-bromo- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-2-carboxamida, TFA	479,0	E: 1,91 F: 1,97	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,26 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,17 (td, J= 16,5, 7,9 Hz, 2H), 3,93-3,77 (m, 1H), 3,27 (dd, J= 16,3; 10,5 Hz, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H)
470		7-morfolino- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo[1.2-a]piridin-3-carboxamida, TFA	485,1	A: 4,34 B: 6,61	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,97-7,78 (m, 3H), 7,38 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,35 (sext, J=7,9 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,80-3,66 (m, 4H), 3,55-3,42 (m, 4H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H)

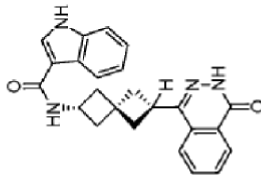
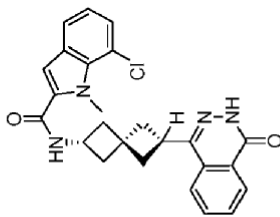
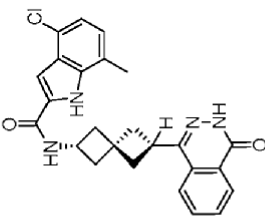
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 21 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en el Ejemplo 1. El Intermedio 2 se acopló con los ácidos apropiados. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 1, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

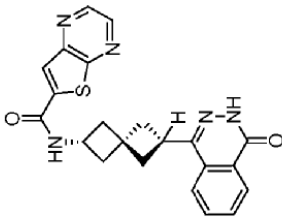
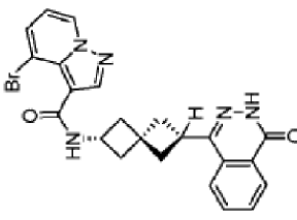
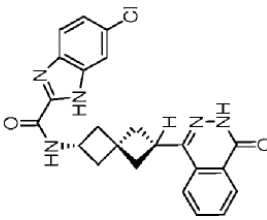
Tabla 21

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
292		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,5-a]piridin-1-carboxamida	400,2	E: 1,32 F: 1,36	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,47-8,37 (m, 2H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,84 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,47-4,29 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,57 (s a, 2H), 2,43-2,25 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H)
293		5-metoxi-1-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-2-carboxamida	443,4	E: 1,73 F: 1,75	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,57 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,40 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
294		1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	413,2	E: 1,83 F: 1,81	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,63 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 3H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H)
295		7-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	429,4	E: 1,65 F: 1,66	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H), 8,49 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,71 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,93 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,24 (s a, 1H), 2,16 (t, J=9,8 Hz, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H)
296		5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]píridin-2-carboxamida	436,1	E: 1,07 F: 1,36	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,05-3,73 (m, 3H), 3,04-2,84 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 6H), 2,45-2,27 (m, 4H), 2,19 (d, J=8,2 Hz, 2H)

(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
297		4-cloro-1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	447,1	E: 1,98 F: 1,99 (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,00-7,81 (m, 3H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,37 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,12 (t, J=9,9 Hz, 1H)
298		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	399,1	E: 1,62 F: 1,61 (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 11,47 (s a, 1H), 8,59 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,59 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,00-3,83 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,25 (t, J=9,6 Hz, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H)
299		2-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	414,3	E: 1,12 F: 1,37 (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,88 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,92-7,76 (m, 3H), 7,51 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,96 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,86 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,61 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,05 (t, J=10,1 Hz, 1H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
300		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	399,0	E: 1,48 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 11,51 (s a, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,99 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,40 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (t, J=10,1 Hz, 1H)
301		7-cloro-1-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-2-carboxamida	446,9	E: 2,04 F: 2,06	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98-7,77 (m, 3H), 7,60 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 4,42-4,29 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,90 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,63 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
302		4-cloro-7-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-2-carboxamida	447,1	E: 1,97 F: 1,97	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,72 (s a, 1H), 8,74 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,01-7,77 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,98 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,52-4,32 (m, 1H), 3,93 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,29 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,11 (t, J=10,1 Hz, 1H)

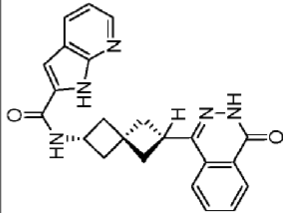
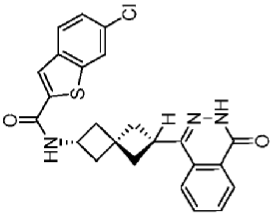
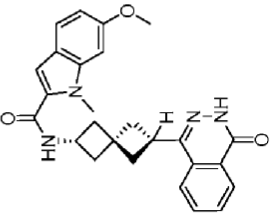
(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
303		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)teno b)pirazina-6-carboxamida</i>	418,2	E: 1,45 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,59 (t, J=7,9 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,12 (t, J=10,1 Hz, 1H)
304		4-bromo- <i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</i>	477,9/479,9	A: 5,77 B: 7,27	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,80 (dd, J= 6,8; 0,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,66 (dd, J=7,5; 0,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,32 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,02 (dd, J= 11,0, 8,8 Hz, 1H)
305		6-cloro- <i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida</i>	434,2	E: 1,70 F: 1,73	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,80-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 4H), 2,21 (d, J= 8,5 Hz, 2H)

(continuación)

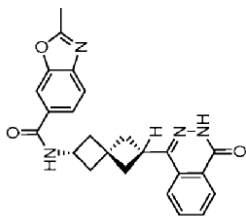
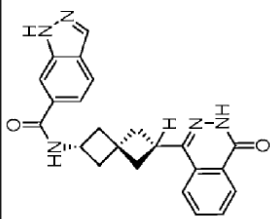
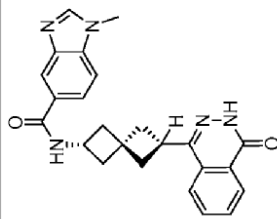
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
306		5-cloro-1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	447,0	E: 2,00 F: 2,00	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,71 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H)
307		1-isopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-5-carboxamida	442,2	E: 1,21 F: 1,44	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,73 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,34-8,20 (m, 2H), 7,98-7,81 (m, 5H), 4,99-4,82 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,2 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,59 (d, J=6,7 Hz, 6H)
308		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-5-carboxamida	400,2	E: 1,09 F: 1,19	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,57 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,47-4,29 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,09 (t, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
309		2-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-5-carboxamida	414,2	E: 1,11 F: 1,22
310		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-6-carboxamida	400,9	E: 1,07 F: 1,11
311		4-formamido-3-hidroxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	418,9	E: 1,23 F: 1,21
			RMN ¹ H (δ RMN)	
			(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,52 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,44-4,29 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H)	
			(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H)	
			(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 3,89 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,42-2,33 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H)	

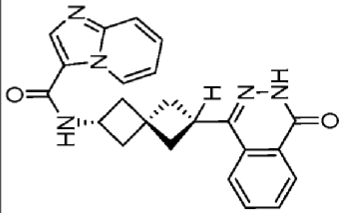
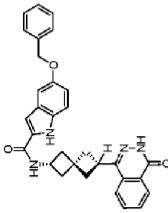
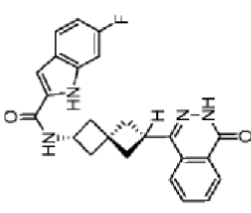
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
312		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida</i>	399,9	E: 1,18 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 11,99 (s a, 1H), 8,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,16-7,05 (m, 2H), 4,44-4,29 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,57 (d, J =11,0 Hz, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H)
313		6-cloro- <i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida</i>	450,1	E: 1,99 F: 1,99	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97-7,79 (m, 4H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,26 (t, J=9,6 Hz, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H)
314		6-metoxi-1-metil- <i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida</i>	443,0	E: 1,79 F: 1,79	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,49 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H)

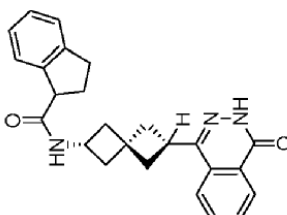
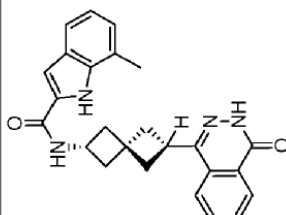
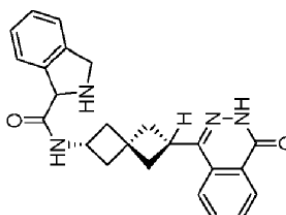
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
315		2-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida	415,2	E: 1,43 F: 1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 4H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 4H), 2,57 (s, 1H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H)
316		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-carboxamida	399,9	E: 1,33 F: 1,33	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 4H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 3,91 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H)
317		1-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -benzo [d] imidazol-5-carboxamida	414,0	E: 1,11 F: 1,28	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,30-8,17 (m, 3H), 7,95-7,76 (m, 4H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H)

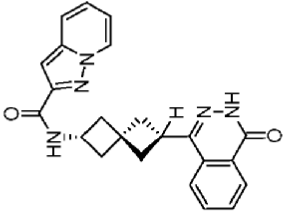
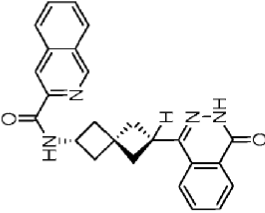
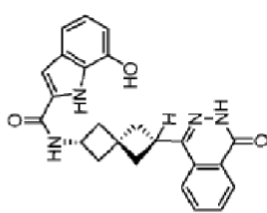
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
318		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]pindin-3-carboxamida</i>	400,0	E: 1,12 F: 1,38	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,54 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 3H), 7,74 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,1 Hz, 1H)
319		<i>5-(benciloxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida</i>	505,0	E: 1,99 F: 1,99	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,06 (t, J=9,8 Hz, 1H)
320		<i>6-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida</i>	416,9	E: 1,70 F: 1,77	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 11,54 (s a, 1H), 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,15 (s a, 2H), 6,90 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,42-4,26 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,23 (t, J=9,3 Hz, 2H), 2,06 (t, J=9,6 Hz, 1H)

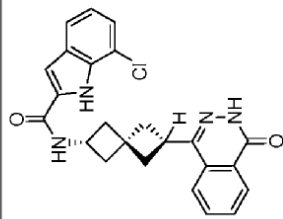
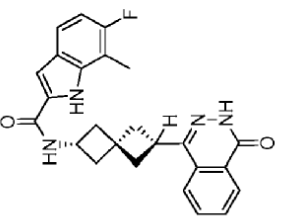
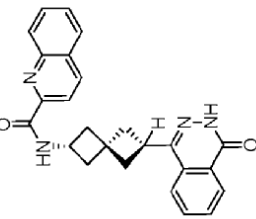
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
321		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indene-1-carboxamida	400,2	E: 1,62 F: 1,68	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,24-7,06 (m, 4H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,86 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 3,79 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,80 (dt, J=15,7, 8,0 Hz, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,25-2,03 (m, 4H), 1,91 (c, J=10,1 Hz, 1H)
322		7-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	413,4	E: 1,74 F: 1,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,26 (s a, 1H), 8,57 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,99-7,81 (m, 3H), 7,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,93 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,67 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,10 (t, J=9,8 Hz, 1H)
323		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isindolin-1-carboxamida	401,0	E: 1,24 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,44 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,70-4,51 (m, 2H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 2,58 (d, J=11,6 Hz, 2H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,28 (s a, 1H), 2,11 (t, J=9,6 Hz, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H)

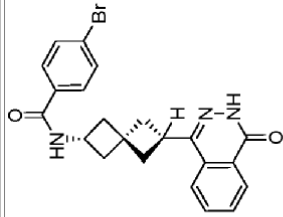
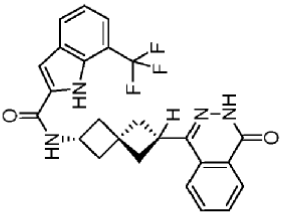
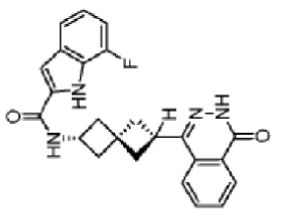
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
325		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo alpiridin-2-carboxamida	399,4	E: 1,53 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,76 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,02 (t, J=6,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H)
326		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)isoquinolin-3-carboxamida	411,4	E: 1,59 F: 1,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (t, J=6,9 Hz, 2H), 8,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96-7,75 (m, 5H), 4,45 (sext., J=8,2 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,28-2,12 (m, 2H)
327		7-hidroxi- <i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-2-carboxamida	415,1	E: 1,38 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,04 (s a, 1H), 8,59 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,01-7,74 (m, 3H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,85 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,46-4,25 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,05 (t, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)

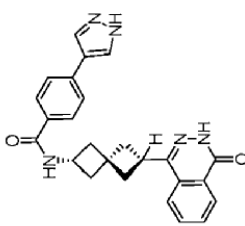
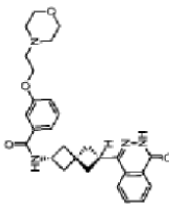
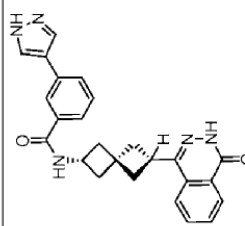
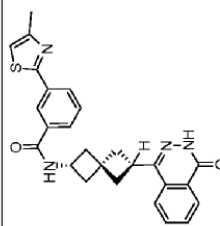
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
328		7-cloro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	433,0	E: 1,73 F: 1,74	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,58 (s a, 1H), 8,69 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 3H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,1 Hz, 1H)
329		6-fluoro-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	431,1	E: 1,72 F: 1,75	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 11,48 (s a, 1H), 8,57 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98-7,77 (m, 3H), 7,45 (dd, J=8,3, 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
330		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)quinolin-2-carboxamida	411,1	E: 1,78 F: 1,86	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,72 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,44 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint, J = 8,5 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
331		4-bromo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)benzamida	438,0/ 440,0	E: 1,70 F: 1,77	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (sext, J=7,9 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,05 (t, J=10,1 Hz, 1H)
332		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)-7-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxamida	467,0	E: 1,84 F: 1,84	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 11,34 (s a, 1H), 8,83 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,03-7,79 (m, 4H), 7,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,33-7,16 (m, 2H), 4,44-4,27 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,2 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,0 Hz, 1H)
333		7-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro[3.3]heptan-2-yl)-1H-indolo-2-carboxamida	417,1	E: 1,61 F: 1,62	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,95 (s a, 1H), 8,64 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,00-7,75 (m, 3H), 7,43 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,06 (t, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)

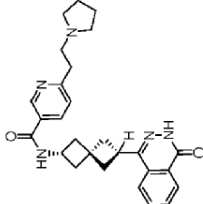
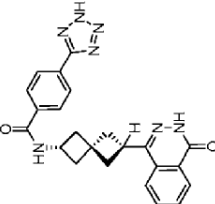
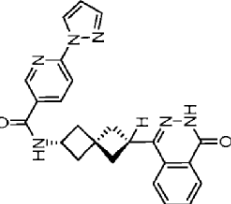
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
334		4,7-dimetoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	459,4	E: 1,66 F: 1,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,09 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,20 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H)
335		5-fluoro-7-(metilsulfonil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	495,0	E: 1,58 F: 1,65	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,00 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 7,62 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H)
336		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1H-pirazol-1-il)benzamida	426,1	E: 1,49 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,94-7,80 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
337		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	426,1	E: 1,29 F: 1,34	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,03 (s a, 2H), 7,94-7,78 (m, 5H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,99-3,79 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,07 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)
338		3-(2-morfolinoetoxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	489,2	E: 1,17 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 3,59 (s a, 2H), 3,41-2,66 (m, 8H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H)
339		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	426,1	E: 1,32 F: 1,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,74 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H)
340		3-(4-metiliazol-2-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	457,1	E: 1,64 F: 1,76	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 4H), 7,57 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,11 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
341		6-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	391,2	E: 1,35 F: 1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 6,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 4H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,22 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H)
342		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida	429,1	E: 1,56 F: 1,62	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,01 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,36 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,90 (quint., J = 8,5 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
343		2-hidroxi-6-mehtil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	391,2	E: 1,18 F: 1,23	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,78 (m, 3H), 6,29 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,38-4,17 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H)

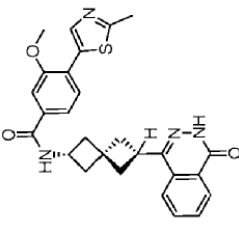
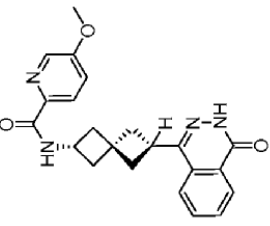
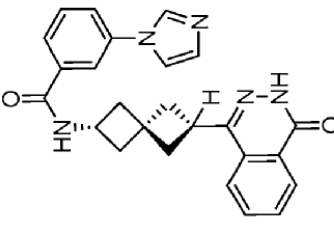
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
344		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(pirrolidil-1-il)etil) nicotinamida</i>	458,2	E: 1,08 F: 1,12	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95-7,75 (m, 3H), 7,46 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,57 (s a, 2H), 3,23 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,24 (t, J=9,5 Hz, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H), 2,03-1,77 (m, 4H).
345		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzamida</i>	427,9	E: 1,29 F: 1,09	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H)
346		<i>N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida</i>	427,2	E: 1,53 F: 1,53	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,88 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,64 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
347		5-cloro-6-hidroxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	411,1	E: 1,22 F: 1,23	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 4,37-4,15 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H)
348		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida	426,9	E: 1,32 F: 1,34	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,71 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,93-7,81 (m, 3H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)
349		3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	470,2	E: 1,20 F: 1,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,99-7,79 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,24 (t, J=9,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 1H)

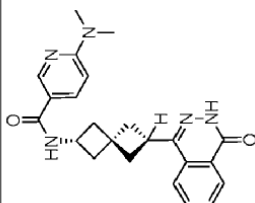
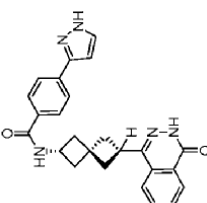
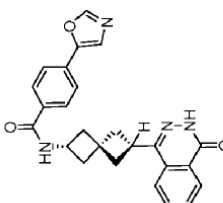
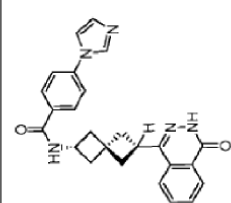
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
350		3-metoxi-4-(2-metiltiazol-5-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	487,1	E: 1,40 F: 1,68	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 4,35 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,08 (t, J=10,1 Hz, 1H)
351		5-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	390,9	E: 1,53 F: 1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,51 (dd, J= 8,5; 2,7 Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,94-3,81 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H)
352		3-(1H-imidazol-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426,2	E: 1,13 F: 1,38	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,72 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,74 (m, 5H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H)

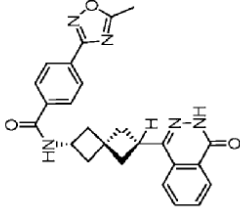
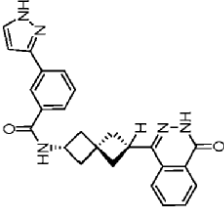
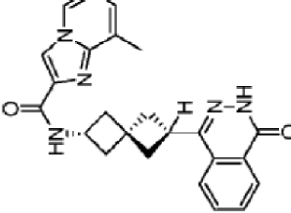
(continuación)

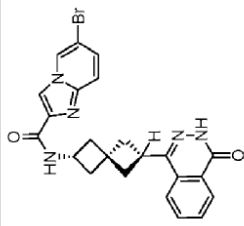
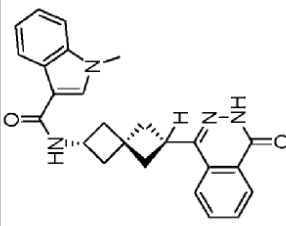
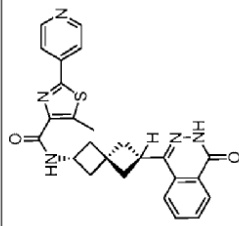
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
353		3-ciano-4-isopropoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	443,1	F: 1,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,63 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 7,34 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,94-4,78 (m, 1H), 4,39-4,22 (m, 1H), 3,89 (t, J=8,3 Hz, 1H), 2,61 (s a, 2H), 2,43-2,28 (m, 3H), 2,22 (d, J=9,3 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J= 5,9 Hz, 6H)
354		3-(difluorometoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426,0	F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,70 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 3H), 7,73 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,52 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J=74,2 Hz, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,0 Hz, 1H)
355		4-etoxi-5-oxo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	490,8	F: 1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,97-7,77 (m, 4H), 4,49 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,30-4,16 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,22 (s a, 1H), 2,15 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 1,97 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,28 (t, J=6,9 Hz, 3H)

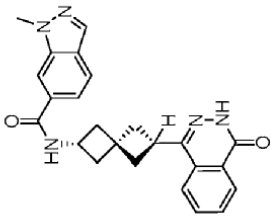
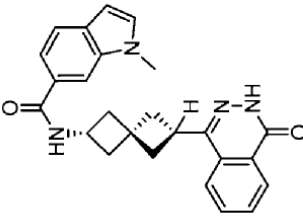
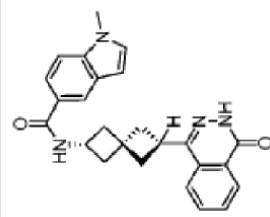
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
356		6-(dimetilamino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	404,1	E: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,33 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,99-7,78 (m, 4H), 6,65 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,89 (t, J=8,3 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,03 (t, J=9,9 Hz, 1H)
357		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-3-il)benzamida	426,4	E: 1,31 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01-7,68 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 4,44-4,24 (m, 1H), 4,01-3,78 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
358		4-(oxazol-5-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	427,1	E: 1,40 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,98-7,76 (m, 8H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,08 (t, J=10,1 Hz, 1H)
359		4-(1H-imidazol-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	426,1	E: 1,08 F: 1,35	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,95-7,81 (m, 4H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,09 (t, J=9,8 Hz, 1H)

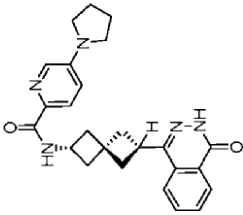
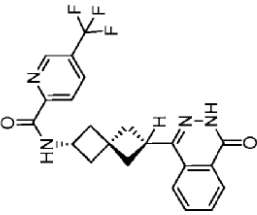
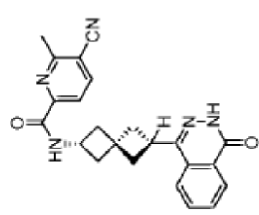
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
360		4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	442,2	E: 1,52 F: 1,58	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H)
361		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida	426,1	E: 1,34 F: 1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 2H), 8,00-7,69 (m, 6H), 7,48 (s a, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,38 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,10 (t, J=9,9 Hz, 1H)
362		8-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]píridin-2-carboxamida	414,2	E: 1,11 F: 1,53	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,13 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,26-2,13 (m, 2H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
363		6-bromo- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-2-carboxamida	477,9	E: 1,32 F: 1,60	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,36 (sext, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 3,88 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,24-2,09 (m, 2H)
364		1-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	413,2	E: 1,62 F: 1,63	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,94-7,78 (m, 3H), 7,47 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,13 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,03 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)
365		5-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida	458,2	E: 1,22 F: 1,69	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,60 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H), 7,94-7,79 (m, 3H), 4,37 (sext, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,26-2,13 (m, 2H)

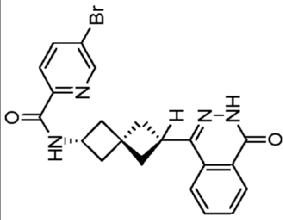
(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
366		1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida	414,3	E: 1,40
367		1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-6-carboxamida	413,3	E: 1,60
368		1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-5-carboxamida	413,3	E: 1,55
				RMN ¹ H (δ RMN)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,69 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97-7,75 (m, 4H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,40 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,57 (d, J=10,9 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,10 (t, J=10,0 Hz, 1H)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,51 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,56 (s, 2H), 7,46 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,39 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,60 (d, J=13,0 Hz, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H)

(continuación)

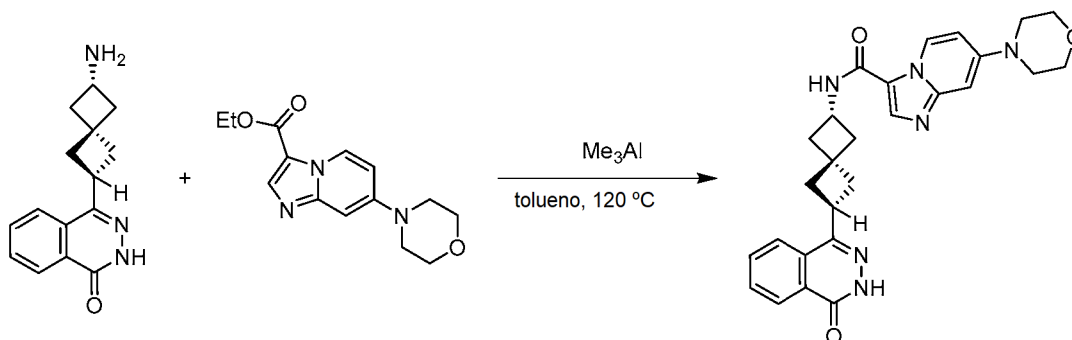
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
369		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(pirrolidin-1-il)picolinamida	430,1	E: 1,44 F: 1,89	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,98-7,64 (m, 5H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 4H), 2,57 (s a, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,97 (s a, 4H)
370		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5-(trifluorometil)picolinamida	429,0	E: 1,88 F: 1,89	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,89 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,26-2,13 (m, 2H)
371		5-ciano-6-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	400,3	E: 1,67 F: 1,69	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,60 (d, J=7,9 Hz, 2H), 2,47-2,31 (m, 4H), 2,27-2,13 (m, 2H)

(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
372		7-metoxi-3-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	443,1	E: 1,81 F: 1,84
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,29 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,17 (t, J=9,8 Hz, 1H), 2,00 (t, J=9,9 Hz, 1H)
373		1-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-5-carboxamida	414,1	E: 1,46 F: 1,42
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98-7,79 (m, 4H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,38 (sext, J=7,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,09 (t, J=9,8 Hz, 1H)
374		7-bromo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	478,1	E: 1,38 F: 1,59
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,88 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,43-2,27 (m, 4H), 2,24-2,10 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
375		5-bromo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	438,9	E: 1,78 F: 1,82	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,93 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,99-7,78 (m, 4H), 4,44-4,29 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,24-2,11 (m, 2H)

Ejemplo 376: 7-morfolino-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, sal TFA



5

A una solución del Intermedio 2 (21 mg, 0,082 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió gota a gota Me₃Al (solución 2 M en tolueno, 0,12 ml, 0,25 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 5 min, se añadió el Intermedio 114 (23 mg, 0,082 mmol). La reacción se agitó en N₂ a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a ta, se añadieron cuidadosamente TFA y MeOH para detener la reacción. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 376 (24 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,27 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,85 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,97-7,78 (m, 3H), 7,38 (dd, *J*=8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,35 (sext, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,91 (quint., *J*=8,4 Hz, 1H), 3,80-3,66 (m, 4H), 3,55-3,42 (m, 4H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H). CL-EM (IEN) *m/z*: 485,1 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 4,34 min (Método A), 6,61 min (Método B).

10

15

Los Ejemplos en la Tabla 22 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 376 haciendo reaccionar el Intermedio 2 con los ésteres apropiados.

Tabla 22

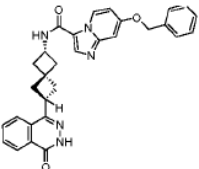
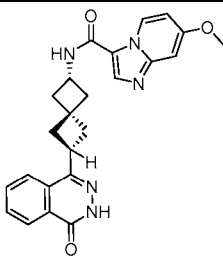
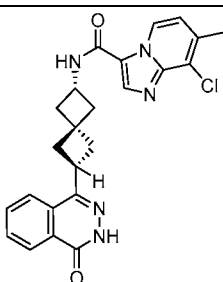
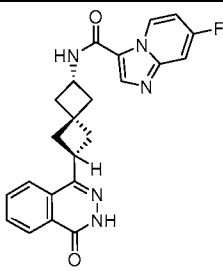
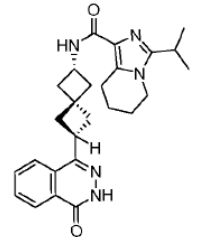
20

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
377		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-2-carboxamida	400,1	E: 1,06 F: 1,38	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,89 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,56 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 2,44-2,28 (m, 4H), 2,23-2,08 (m, 2H)
378		7-(4-metilpiperazin-1-il)((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida}	498,1	E: 1,06 F: 1,35	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,17 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,77 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 3,50-3,00 (m, 4H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,45-2,31 (m, 6H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,05 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)

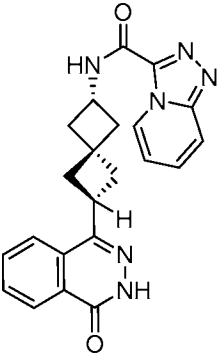
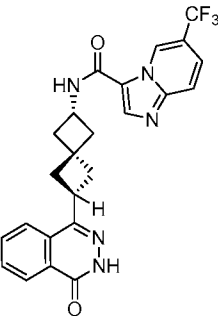
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
379		7-ciano- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	425,1	E: 1,41 F: 1,55	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,53 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,40 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H)
380		8-ciano- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	425,0	E: 1,45 F: 1,53	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,68 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,26 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,58 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H)
381		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	468,0	E: 1,58 F: 1,73	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,67 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,25 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,40 (sext, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H)
382		8-cloro- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	434,0	E: 1,36 F: 1,61	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,43 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,98-7,77 (m, 3H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,48-4,27 (m, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,66 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 2,58 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,08 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)
383		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	476,0	E: 1,54 F: 1,91	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,52 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97-7,79 (m, 5H), 7,61 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 4,41 (sext, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,59 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
384		7-(benciloxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	506,1	E: 1,62 F: 1,94	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,26 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> =7,6, 2,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,35 (sext, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 3,89 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,63 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H)
385		7-metoxi- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	430,0	E: 1,32 F: 1,58	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,39 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> =7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 2,65 (d, <i>J</i> =11,6 Hz, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,06 (t, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H)
386		8-cloro-7-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	448,2	E: 1,44 F: 1,77	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 4,37 (sext, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,57 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,07 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)
387		7-fluoro- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	418,0	E: 1,20 F: 1,83	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,47 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,56 (dd, <i>J</i> =9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,37 (sext, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,57 (d, <i>J</i> =10,7 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H)
388		3-isopropil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-1-carboxamida	446,0	E: 1,27 F: 1,71	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,54 (s a, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,92 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 2H), 1,70 (s a, 2H), 1,22 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 6H)

(continuación)

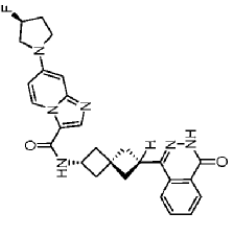
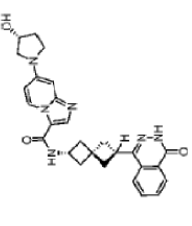
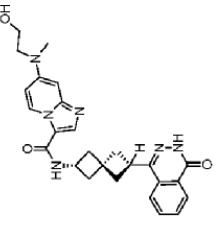
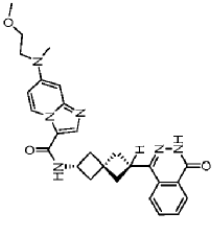
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
389		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	401,2	E: 1,33 F: 1,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,37 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,22 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H)
390		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	468,0	E: 1,54 F: 1,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,97-7,79 (m, 4H), 7,71 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,39 (sext, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)

Los Ejemplos en la Tabla 23 se prepararon usando el procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. El Intermedio 2 se acopló con los intermedios ácidos apropiados. Se podrían usar varios reactivos de acoplamiento distintos al descrito en el Ejemplo 1, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU.

Tabla 23

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
391		7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo al)piridin-3-carboxamida	519,2	A: 5,23 B: 7,75	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99-7,80 (m, 3H), 7,34 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,45 (quint., J=8,2 Hz, 1H), 3,96 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 4H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,52-2,35 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 5H)
392		7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo al)piridin-3-carboxamida	505,1	E: 1,38 F: 1,62	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,97 (t, J=12,9 Hz, 2H), 3,90 (t, J=8,3 Hz, 1H), 3,71 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,71-2,57 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,06 (t, J=10,2 Hz, 1H)
393		7-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo al)piridin-3-carboxamida	487,1	E: 1,33 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,19 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,58-5,38 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 1H)

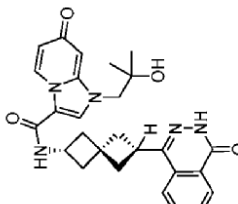
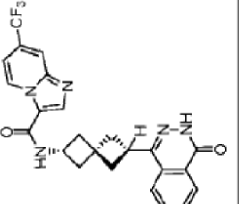
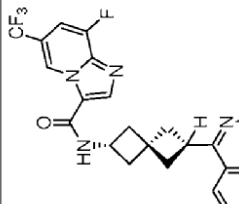
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
394		7-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	487,1	E: 1,33 F: 1,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,18 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (t, J=8,9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,60-5,37 (m, 1H), 4,36 (c, J=8,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J=7,7 Hz, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,31-2,14 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H)
395		7-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	485,1	E: 1,20 F: 1,34	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,15 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 6,69 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,55-3,32 (m, 3H), 3,20 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,92 (d, J=11,6 Hz, 1H)
396		7-((2-hidroxietil)(metil) amino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	473,1	E: 1,19 F: 1,32	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,15 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,33-8,19 (m, 2H), 7,99-7,73 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,60 (s a, 1H), 4,45-4,24 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H), 3,56 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H)
397		7-((2-metoxietil)(metil) amino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	487,1	E: 1,32 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,77 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,43-4,26 (m, 1H), 3,91 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,72 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,66 (s a, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,05 (t, J=9,9 Hz, 1H)

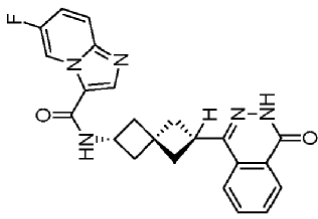
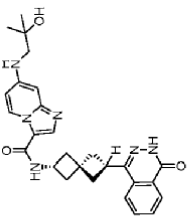
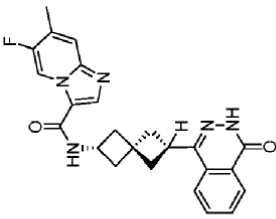
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
398		7-(2-morfolinoetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida	529,0	E: 1,09 F: 1,42	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,27 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 7,10 (s a, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,62 (s a, 4H), 3,01-2,54 (m, 8H), 2,43-2,35 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,06 (t, J=10,0 Hz, 1H)
399		7-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil) amino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida	501,1	A: 4,44 B: 6,46	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,44-8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,76 (m, 3H), 7,26 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 4,44 (quint., J =8,2 Hz, 1H), 3,95 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 3H), 2,27 (dd, J=10,8, 9,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H)
400		7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida	488,1	A: 4,29 B: 6,22	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,54 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,30 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=7,7; 2,6 Hz, 1H), 4,47 (quint., J =8,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 3H), 2,29 (dd, J=10,8, 9,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 6H)
401		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida	513,1	E: 1,11 F: 1,26	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,08 (s a, 1H), 6,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,91 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,34 (s a, 4H), 2,91 (s a, 2H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,06 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,71 (s a, 4H)

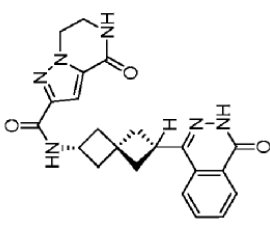
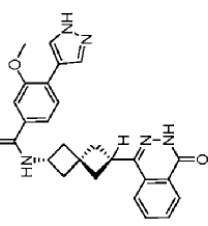
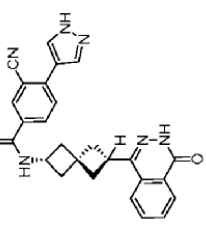
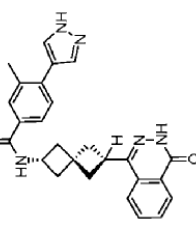
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
402		1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-1,7-dihidroimidazo[1,2-a]carboxamida	488,1	A: 4,39 B: 6,30	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,51 (d, J=7,7 Hz, 1H), 9,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,43 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,6, 2,3 Hz, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (quint., J =8,5 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,59 (ddd, J=10,9, 8,1, 2,8 Hz, 1H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 6H)
403		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	468,0	E: 1,53 F: 1,77	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,78 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 7,38 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H)
404		8-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	486,0	E: 1,80 F: 1,87	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,90 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95-7,79 (m, 4H), 4,39 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H)

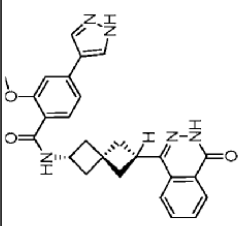
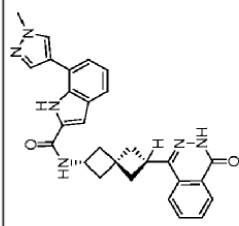
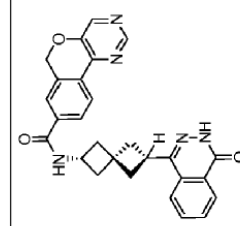
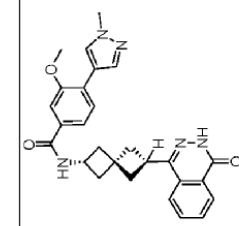
(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
405		6-fluoro-8-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	432,0	E: 1,32 F: 1,67	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,77 (m, 3H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H)
406		7-(difluorometoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	466,0	E: 1,33 F: 1,63	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,38 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H)
407		6-fluoro-5-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	432,0	E: 1,23 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,63 (dd, J=9,6; 5,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H)

(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
408		6-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-yl)espiro [3.3]heptan-2-ii)imidazo[1,2-a]píridin-3-carboxamida	418,0	E: 1,27 F: 1,54
409		7-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida,	487,1	E: 1,26 F: 1,37
410		6-fluoro-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-ii)imidazo [1,2-a]píridin-3-carboxamida	432,0	E: 1,38 F: 1,67
				RMN ¹ H (δ RMN)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,47 (dd, J=4,9, 2,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,78 (dd, J=9,9, 5,3 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 4,39 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,83 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,65 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,66 (s a, 1H), 4,33 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,11 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,18 (s, 6H)
				(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,40 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,38 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,1 Hz, 1H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
411		6,8-difluoro- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	436,0	E: 1,58 F: 1,64	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,36 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, <i>J</i> =9,0, 9,0 Hz, 1H), 4,38 (sext, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)
412		7-metil- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	414,0	E: 1,32 F: 1,58	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,31 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 4,38 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)
413		8-(bencilox)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	506,3	E: 1,40 F: 1,78	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 8,32-8,20 (m, 2H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,51 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,64 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)
414		7-(metilitio)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	446,3	E: 1,23 F: 1,49	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,25 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,24 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 2H), 2,05 (t, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
415		4-oxo-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida	419,4	E: 1,10 F: 1,11	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 4,42-4,23 (m, 3H), 3,88 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,63 (s a, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 4H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H)
416		3-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	455,9	E: 1,37 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,09 (t, J=10,1 Hz, 1H)
417		3-ciano-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	451,1	E: 1,28 F: 1,31	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,79 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,44-8,04 (s a, 2H), 7,97-7,78 (m, 4H), 4,43-4,26 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,25 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,07 (t, J=10,0 Hz, 1H)
418		3-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	440,1	E: 1,27 F: 1,31	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,94-7,76 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,45-4,24 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,3 Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H)

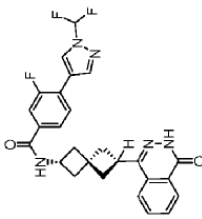
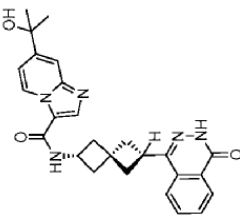
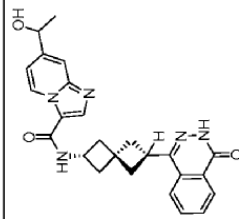
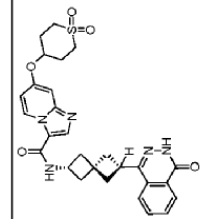
(continuación)

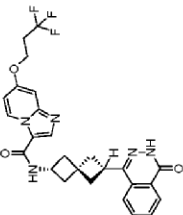
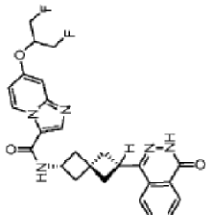
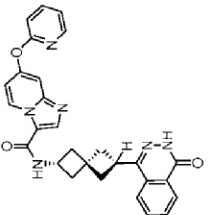
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
419		2-metoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	456,0	F: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,70 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,25 (s a, 1H), 2,18 (t, J=9,6 Hz, 1H), 2,01 (t, J=9,7 Hz, 1H)
420		7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indolo-2-carboxamida	479,2	E: 1,52 F: 1,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 10,52 (s a, 1H), 8,71 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,35-8,16 (m, 2H), 7,98-7,79 (m, 4H), 7,53 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,85 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H)
421		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidina-8-carboxamida	466,2	E: 1,41 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,48-4,25 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
422		3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	470,2	E: 1,44 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,53 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,79 (m, 3H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,01-3,81 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,09 (t, J=9,9 Hz, 1H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
423		3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	458,0	E: 1,55 F: 1,55	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,75-7,67 (m, 2H), 4,34 (sext, J=7,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,01-3,79 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,1 Hz, 1H)
425		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)nicotinamida	441,0	E: 1,20 F: 1,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s a, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,25 (t, J=9,3 Hz, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H)
426		7-acetil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	442,0	E: 1,27 F: 1,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,50 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,27 (t, J=9,0 Hz, 2H), 2,10 (t, J=9,8 Hz, 1H)
427		3-fluoro-4-(1-d ₃ -metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	461,1	E: 1,55 F: 1,53	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 7,75-7,68 (m, 2H), 4,34 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,90 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)

(continuación)

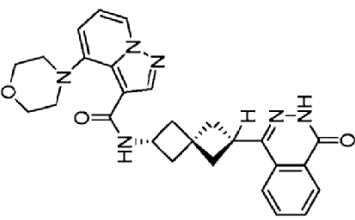
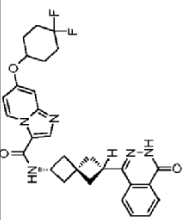
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
428		4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-yl)-3-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)benzamida	494,3	E: 1,79 F: 1,79	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,04-7,72 (m, 7H), 4,42-4,27 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H)
429		7-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	458,1	E: 1,27 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,38 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,08 (t, J=9,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H)
430		7-(1-hidroxietyl)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	444,0	E: 1,18 F: 1,70	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,10 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 3H)
431		7-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	548,1	E: 1,43 F: 1,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,29 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 3H), 7,24 (s a, 1H), 6,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 3,22 (s a, 4H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,24 (d, J=8,2 Hz, 6H), 2,06 (t, J=10,1 Hz, 1H)

(continuación)				
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)
432		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamida	512,4	A: 5,53 B: 8,11
433		7-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo alpiridin-3-carboxamida	494,0	E: 1,54 F: 1,74
434		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-2-iloxi)imidazo [1,2- <i>a</i>] piridin-3-carboxamida	493,0	E: 1,22 F: 1,49
			RMN ¹ H (δ RMN)	
			(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,43 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,4 Hz, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> =5,7 Hz, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,90 (ct, <i>J</i> =11,3, 5,7 Hz, 2H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H)	
			(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,30 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> =7,6, 2,1 Hz, 1H), 5,26-5,10 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H), 4,66 (dd, <i>J</i> =10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,90 (quint., <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H)	
			(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,51 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 7,97 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,38 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,91 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H)	

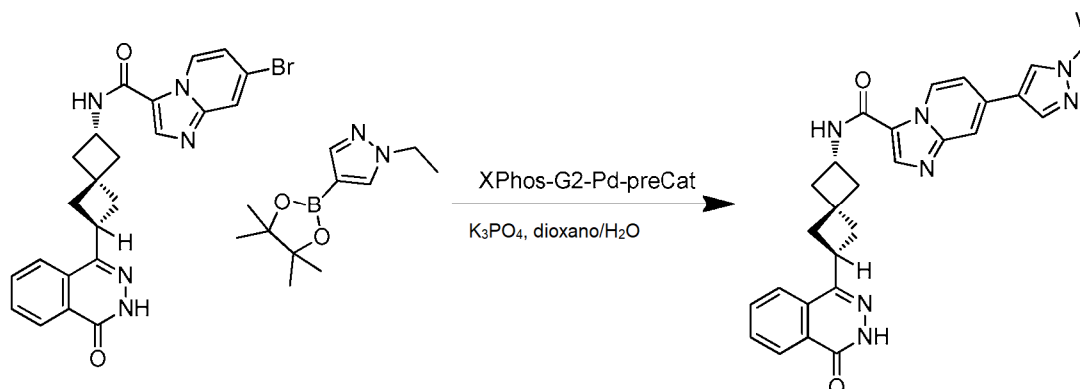
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
435		3-isopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,5-a]piridin-1-carboxamida	442,0	E: 1,84 F: 1,97	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,58 (s a, 2H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,20 (s a, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,35(d, J=6,7 Hz, 6H)
436		7-(2,2-difluoroetoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	480,1	E: 1,56 F: 1,79	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25 (s a, 2H), 7,98-7,77 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 6,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,43 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J=13,9 Hz, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H)
437		7-isopropoxi-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	458,3	E: 1,36 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,03 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (dt, J=12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,04 (t, J=10,1 Hz, 1H), 1,30 (d, J=6,0 Hz, 6H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
438		4-morfolino-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida	485,2	E: 1,23 F: 1,41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,70 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J=4,0 Hz, 4H), 2,96 (s a, 4H), 2,71 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 4H), 2,06 (t, J=9,9 Hz, 1H).
471		7-((4,4-difluorociclohexil) oxil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro [3.3]heptan-2-il)imidazo carboxamida, TFA	534,4	A: 5,67 B: 8,51	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,45 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97-7,75 (m, 3H), 7,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 4H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 6H), 1,95-1,84 (m, 2H)

Ejemplo 439: 7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, sal TFA



A una solución del Ejemplo 363 (10 mg, 0,021 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadieron 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9,3 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (13,3 mg, 0,063 mmol), agua (0,2 ml) y XPhos-Pd-G2 (1,6 mg, 2,1 μ mol) a *ta*. La reacción se agitó en N_2 a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a *ta* y el disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 439 (7,9 mg, 62 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H), 9,43 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 7,53 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,38 (sext, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,91 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,58 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,08 (t, $J=10,1$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 494,1 $[M+H]^+$. HPLC TR analítico = 1,42 min (Método E), 1,63 min (Método F).

Los Ejemplos en la Tabla 24 se prepararon siguiendo un procedimiento de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyara similar al descrito en el Ejemplo 439 usando los haluros y los ácidos o ésteres borónicos apropiados. También podrían usarse otros catalizadores y ligandos de paladio apropiados.

Tabla 24

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM $[M+H]^+$	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ^1H (δ RMN)
440		7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>] piridin-3-carboxamida	480,3	E: 1,10 F: 1,12	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,38 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 4H), 7,39 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,58 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, $J=10,0$ Hz, 1H)
441		7-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2- <i>a</i>] piridin-3-carboxamida	508,1	E: 1,51 F: 1,72	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,82 (m, 4H), 7,41 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,54 (dt, $J=13,2, 6,4$ Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 2,67 (s a, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,09 (t, $J=9,8$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J=6,7$ Hz, 6H)

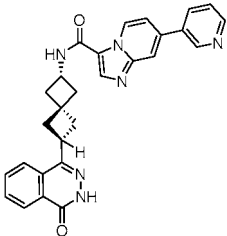
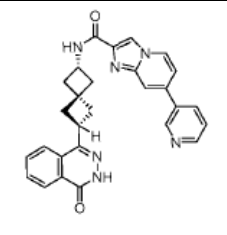
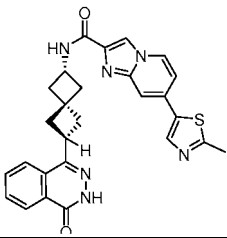
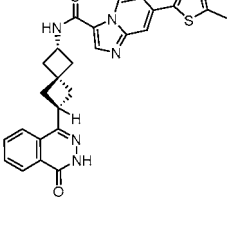
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
442		7-(1-(metil-d ₃)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida	483,1	E: 1,38 F: 1,55	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,43 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,49-8,37 (m, 2H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 4H), 7,53 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,38 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,65 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H)
443		N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	550,1	E: 1,43 F: 1,63	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,36 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,40 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 3,97 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,65 (s a, 1H), 2,58 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 5H)
444		7-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida	576,1	E: 1,76 F: 2,03	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,45 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,64 (dt, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 4,40 (sext, J=8,2 Hz, 1H), 3,91 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,09 (t, J=9,8 Hz, 1H), 1,50 (d, J=6,7 Hz, 6H)
445		4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	472,1	E: 1,72 F: 1,77	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,32-8,18 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,75-7,67 (m, 2H), 4,42-4,29 (m, 1H), 4,19 (c, J=7,3 Hz, 2H), 3,90 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,07 (t, J=9,9 Hz, 1H), 1,40 (t, J=7,2 Hz, 3H)
446		3-fluoro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	486,1	E: 1,62 F: 1,87	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,31-8,20 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,78 (m, 4H), 7,75-7,66 (m, 2H), 4,56 (dt, J=13,2, 6,7 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J=6,7 Hz, 6H)

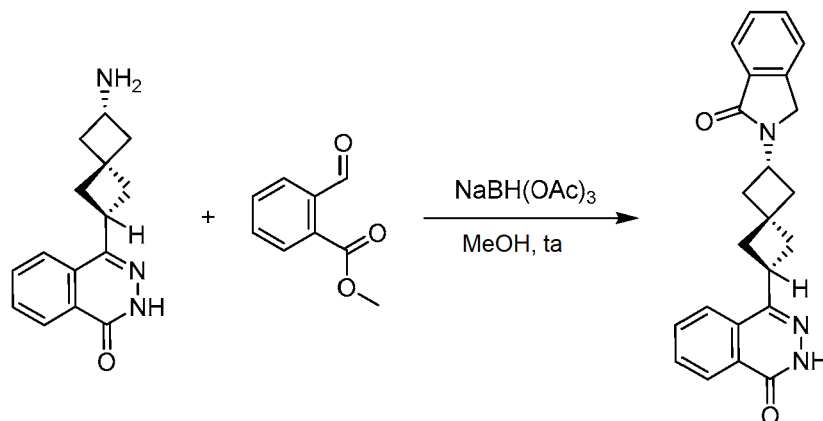
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
447		3-fluoro-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	526,1	E: 1,84 F: 2,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,74 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98-7,82 (m, 3H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,26 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 2,09 (t, J= 9,9 Hz, 1H)
448		4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	484,1	E: 1,76 F: 1,82	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,73-7,65 (m, 2H), 4,34 (sext, J=7,9 Hz, 1H), 3,97-3,83 (m, J=8,5, 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s a, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, J= 5,5 Hz, 2H)
449		3-fluoro-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)benzamida	528,0	E: 1,64 F: 1,98	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s a, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,25 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,93-7,79 (m, 4H), 7,76-7,69 (m, 2H), 4,48 (s a, 1H), 4,35 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,98 (d, J=10,7 Hz, 2H), 3,90 (s a, 2H), 3,49 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,62 (s a, 2H), 2,39 (d, J=13,7 Hz, 3H), 2,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 2,09 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 2,00 (s a, 4H)
450		5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida	441,0	E: 1,45 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,94-7,80 (m, 3H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,58 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,26-2,12 (m, 2H)
451		4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzamida	440,3	E: 1,38 F: 1,33	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 3H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44-4,27 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,07 (t, J=10,0 Hz, 1H)

(continuación)

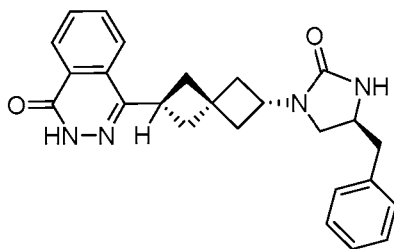
Ej.	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN ¹ H (δ RMN)
452		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	477,1	E: 1,39 F: 1,71	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,51 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,69-8,59 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 3H), 7,61-7,50 (m, 2H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)
453		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxamida	477,0	E: 1,40 F: 1,68	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, <i>J</i> =8,4, 8,4 Hz, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,25-2,13 (m, 2H)
454		7-(2-metiltiazol-5-il)- <i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxamida	497,2	E: 1,22 F: 1,45	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,70-7,62 (m, 2H), 4,38 (sext, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,89 (quint., <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 5H), 2,21-2,16 (m, 1H)
455		7-(2-metiltiazol-5-il)- <i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida	497,3	A: 4,78 B: 6,80	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,49 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,61 (dd, <i>J</i> =7,4, 1,9 Hz, 1H), 4,40 (sext, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 3,92 (quint., <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H)

Ejemplo 457: 4-((aR)-6-(1-oxoisindolin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

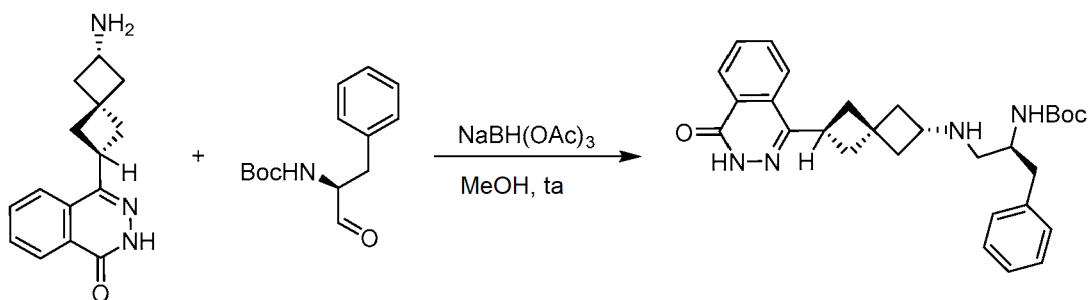


A una solución del Intermedio 2 (15 mg, 0,051 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron 2-formilbenzoato de metilo (25 mg, 0,15 mmol) y NaBH(OAc)₃ (33 mg, 0,15 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 1 h. Después, se calentó a 50 °C durante 1 h más. La reacción se interrumpió añadiendo una gota de TFA, y después se diluyó con DMF. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 457 (4,0 mg, 21 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 372,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,78 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,02-3,82 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H). HPLC TR analítico = 1,45 min (Método E), 1,46 min (Método F).

Ejemplo 458: 4-((*aR*)-6-((*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona



15 Ejemplo 458A: ((*S*)-1-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



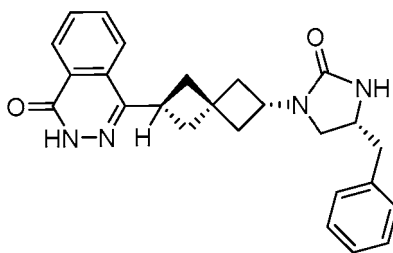
20 A una solución del Intermedio 2 (20 mg, 0,069 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (18,8 mg, 0,075 mmol) y NaBH(OAc)₃ (44 mg, 0,21 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 3 h. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa. CL-EM (IEN) *m/z*: 489,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 458:



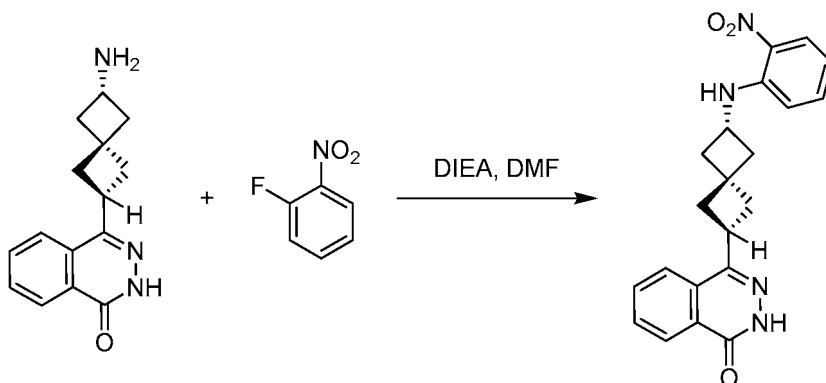
A una solución del Ejemplo 458A (33,7 mg, 0,069 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante 30 min y el disolvente se retiró. Al residuo se le añadieron DMF (1 ml), DIEA (0,1 ml) y después CDI (11 mg, 0,069 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 60 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 458 (2,2 mg, 8 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 415,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,93-3,71 (m, 2H), 3,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 4H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,01 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,90 (s, 2H). HPLC TR analítico = 1,68 min (Método E).

Ejemplo 459: 4-((*aR*)-6-((*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona



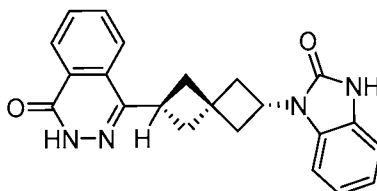
- 5 El Ejemplo 459 se preparó siguiendo el mismo procedimiento como el que se ha descrito en el Ejemplo 458 reemplazando (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo con (1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo. CL-EM (IEN) *m/z*: 415,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,24 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J*=7,3 Hz, 4H), 4,17-4,06 (m, *J*=8,1, 8,1 Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,81 (dd, *J*=13,4, 4,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J*= 13,6; 7,8 Hz, 1H), 2,38-2,24 (m, 4H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,99 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,86 (s a, 1H). HPLC TR analítico = 1,69 min (Método E), 1,74 min (Método F).

Ejemplo 460: 4-((*aR*)-6-((2-nitrofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

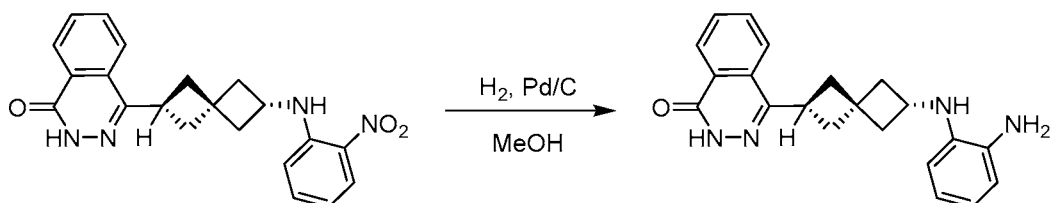


- 15 A una solución del Intermedio 2 (20 mg, 0,069 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 1-fluoro-2-nitrobenceno (11 mg, 0,075 mmol) y DIEA (0,060 ml, 0,34 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Ejemplo 460 (24 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,28-8,19 (m, 1H), 8,07 (dd, *J*= 8,6; 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,54 (td, *J*= 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,72 (ddd, *J*= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,92 (quint., *J*=8,4 Hz, 1H), 2,84 (ddd, *J*=11,1, 6,7, 4,8 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,19 (dd, *J*=10,8, 7,9 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J*=11,1, 7,8 Hz, 1H). CL-EM (IEN) *m/z*: 377,1 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 9,71 min (Método A), 10,64 min (Método B).

25 Ejemplo 461: 4-((*aR*)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

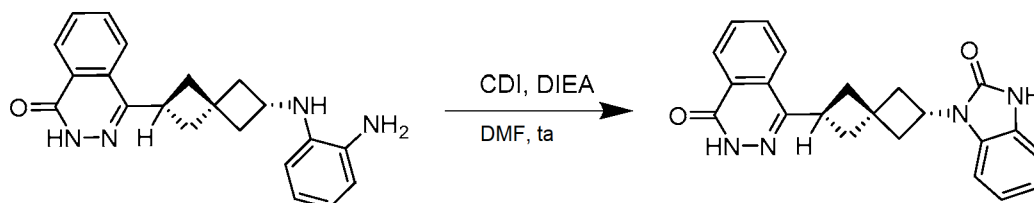


- 30 Ejemplo 461 A: 4-((*aR*)-6-((2-aminofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona



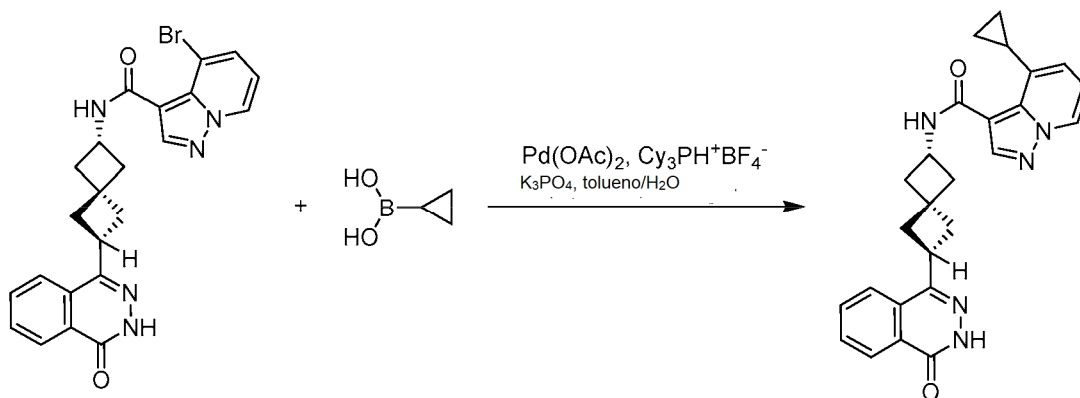
A un matraz que contenía el Ejemplo 460 (22 mg, 0,058 mmol) se le añadieron una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C y MeOH (5 ml). La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 2 h. El catalizador se filtró, y el disolvente se retiró del filtrado para dar un sólido de color blanco (19,5 mg, 96 %). CL-EM (IEN) m/z: 347,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 461:



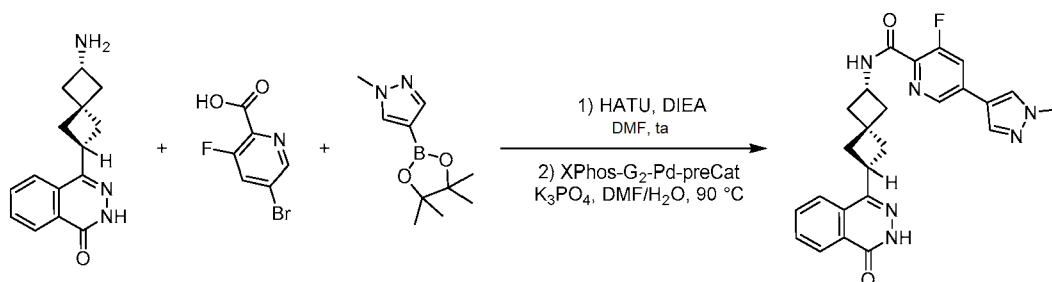
A una solución del Ejemplo 461A (19 mg, 0,055 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron CDI (8,9 mg, 0,055 mmol) y DIEA (0,03 ml, 0,17 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 461 (7,4 mg, 36 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,23 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 4,73 (quint., J=8,9 Hz, 1H), 4,01-3,85 (m, 1H), 2,98 (t, J=10,2 Hz, 1H), 2,81 (t, J=10,5 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 373,2 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 1,55 min (Método E), 1,52 min (Método F).

Ejemplo 462: 4-ciclopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



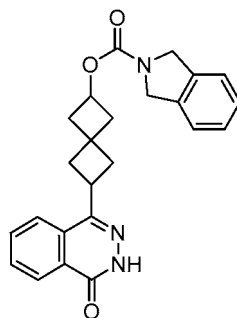
Un vial cargado con el Ejemplo 304 (15 mg, 0,031 mmol), ácido ciclopropilborónico (10,8 mg, 0,13 mmol), Pd(OAc)₂ (0,70 mg, 3,1 μmol) y K₃PO₄ (20 mg, 0,094 mmol) se desgasificó y se purgó con argón, y después se añadieron tolueno (2,0 ml) y H₂O (0,2 ml). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2,3 mg, 6,3 μmol) a ta. La reacción se calentó en un vial cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 462 (2,2 mg, 15 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,55 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-7,75 (m, 3H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,32 (sext, J=8,0 Hz, 1H), 3,89 (quint., J=8,4 Hz, 1H), 2,89 (d, J=7,8 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,01 (t, J=10,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 0,67 (d, J=4,5 Hz, 2H). CL-EM (IEN) m/z: 440,2 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 1,42 min (Método F).

Ejemplo 463: 3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida

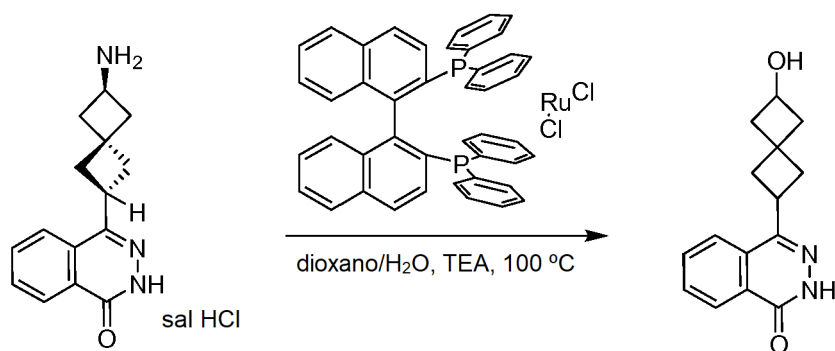


A una solución del Intermedio 2 (20 mg, 0,078 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico (17,2 mg, 0,078 mmol), HATU (32,8 mg, 0,086 mmol) y DIEA (0,068 ml, 0,39 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 1 h. A la reacción se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (24,5 mg, 0,12 mmol), K₃PO₄ (50 mg, 0,24 mmol), agua (0,2 ml) y XPhos-G2-Pd-preCat (6,2 mg, 7,8 µmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, y después se enfrió a ta. Se filtró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 463 (7,4 mg, 21 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,73 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=12,2 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,57 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,22 (s a, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 459,1 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 1,44 min (Método E), 1,48 min (Método F).

Ejemplo 464: isoindolin-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo

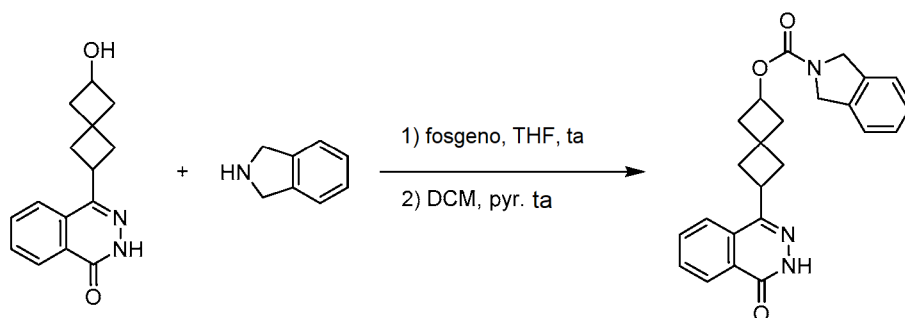


Ejemplo 464A: 4-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



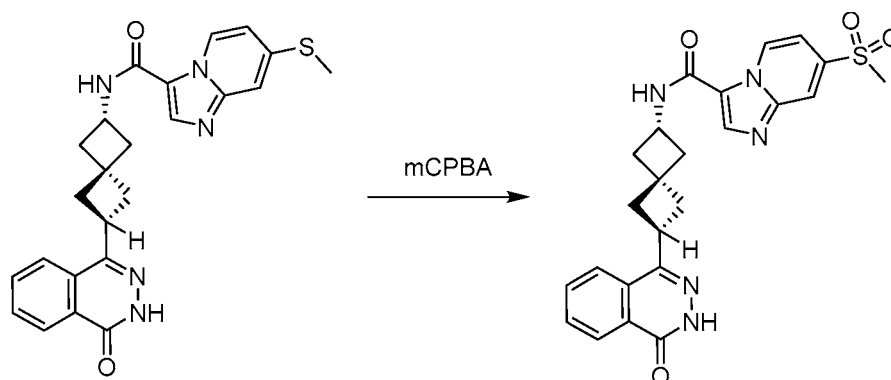
A una solución del Intermedio 2 (50 mg, 0,17 mmol) en dioxano (1 ml) y H₂O (1 ml) se le añadieron dicloro[(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]rutenio (II) (6,8 mg, 8,6 µmol) y TEA (1 gota) a ta. La reacción se calentó en un vial cerrado herméticamente a 120 °C durante 12 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 464A (10 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (dd, J= 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,13 (quint., J=7,4 Hz, 1H), 3,80 (quint., J=8,5 Hz, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 4H), 2,25 (dt, J=11,7, 6,1 Hz, 1H), 2,02 (dd, J=11,0, 7,7 Hz, 1H), 1,86 (dd, J=11,4, 7,7 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 257,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 464:



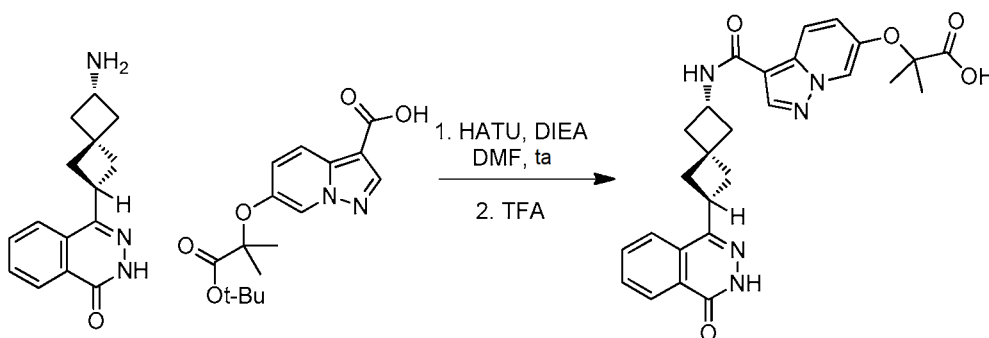
A una solución del Ejemplo 464A (10 mg, 0,039 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno (129 mg, 0,20 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró. Al residuo se le añadieron DCM (2 ml), isoindolina (14 mg, 0,12 mmol) y TEA a 0 °C. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 2 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 464 (2,5 mg, 16 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 4,96 (quint., J=7,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,96 (quint., J=8,3 Hz, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,42 (dt, J=11,9, 5,9 Hz, 1H), 2,31 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 2,13 (dd, J=11,8, 7,4 Hz, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 402,2 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 8,75 min (Método A), 9,65 min (Método B).

Ejemplo 465: 7-(metilsulfonil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A una solución del Ejemplo 414 (15 mg, 0,027 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió mCPBA (23 mg, 0,13 mmol) a ta. La reacción se agitó en N₂ a ta durante 2 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo 465 (3,1 mg, 18 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,30-8,16 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,54 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,39 (sext, J=8,1 Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 478,1 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 1,18 min (Método E), 1,23 min (Método F).

Ejemplo 469: ácido 2-metil-2-((3-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)propanoico

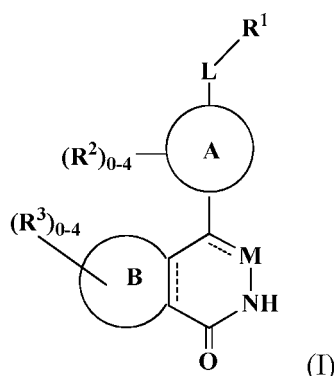


A una suspensión del Intermedio 77 (17,3 mg, 0,054 mmol) y el Intermedio 2, HCl (13,7 mg, 0,047 mmol) en DMF

(5 ml), se le añadieron HATU (19,6 mg, 0,052 mmol) y DIEA (0,025 ml, 0,141 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en TFA (1 ml) con una gota de agua. La mezcla se agitó a ta durante 45 min, después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 469 (24 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (dd, J=14,2, 7,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,23 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,86 (quint., J =8,4 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,00 (t, J=10,1 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H); CL-EM (IEN) m/z: 424,4 [M+H]⁺. HPLC TR analítico = 1,48 min (Método E), 1,163 min (Método F).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

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

- El anillo A es un espirocarbociclo bicíclico de 5 a 9 miembros;
 El anillo B se selecciona entre un carbociclo C₅₋₆ y un heterociclo de 5 a 6 miembros;
 ---- es un enlace opcional;
 M está ausente o se selecciona entre N y CR¹⁰;
 L se selecciona entre -(CR⁴R⁴)₀₋₁-, -(CR⁴R⁴)₀₋₁C(O)-, -OC(O)-, -NR⁶C(O)-, y -NR⁶-;
 R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CR⁴R⁴)_ncarbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁴R⁴)_n-heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p; en donde dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁴, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH₂, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;
 como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un de 4 a 15 miembros sustituido con 1-4 R⁷;
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 como alternativa, R¹ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p y está sustituido con 1-4 R⁷;
 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquilenilo 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)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquilenilo C₂₋₄, -

$(CH_2)_n-C(O)alquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)heterociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)alquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)alquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)O-carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)O-heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2alquilo$, $-(CH_2)_n-SO_2carbociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-carbociclo$ y $-(CH_2)_n-heterociclo$, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH₂OH, CO(alquilo C_{1-4}), CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(alquilo$ $C_{1-4})$, $-O(CHR^{10})_ncarbociclo$, $-O(CHR^{10})_nheterociclo$, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n-heterociclo$ de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

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

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), COCF₃, CO₂(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH-alquilen$ $C_{1-4}-CO_2(alquilo$ $C_{1-4})$, alquilen $C_{1-4}-CO_2(alquilo$ $C_{1-4})$, R^c , CO₂ R^c y CONHR^c; como alternativa, 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 dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF₃, OC(O)alquilo C_{1-4} , NH₂, NO₂, N(alquilo C_{1-4})₂, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO₂(alquilo C_{1-4}), CONH₂, $-CONH(alquilo$ $C_{1-4})$, $-CON(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-CONH-alquilen$ $C_{1-4}-O(alquilo$ $C_{1-4})$, $-CONH-alquilen$ $C_{1-4}-N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-CONH-alquilen$ $C_{1-4}-N(alquilo$ $C_{1-4})_2$, $-alquilen$ $C_{1-4}-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(alquilo$ $C_{1-4})$, $-R^c$, COR^c, CO₂ R^c y CONHR^c, en donde dichos alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d ;

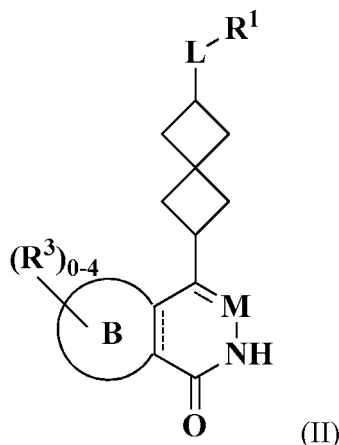
R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-(CH_2)_n-fenilo$ y $-(CH_2)_n-heterociclo$ de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p; en donde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

R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , NH₂, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, alcoxi C_{1-4} y $-NHCO(alquilo$ $C_{1-4})$, y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p;

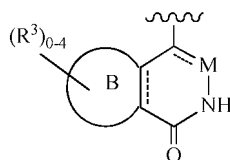
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

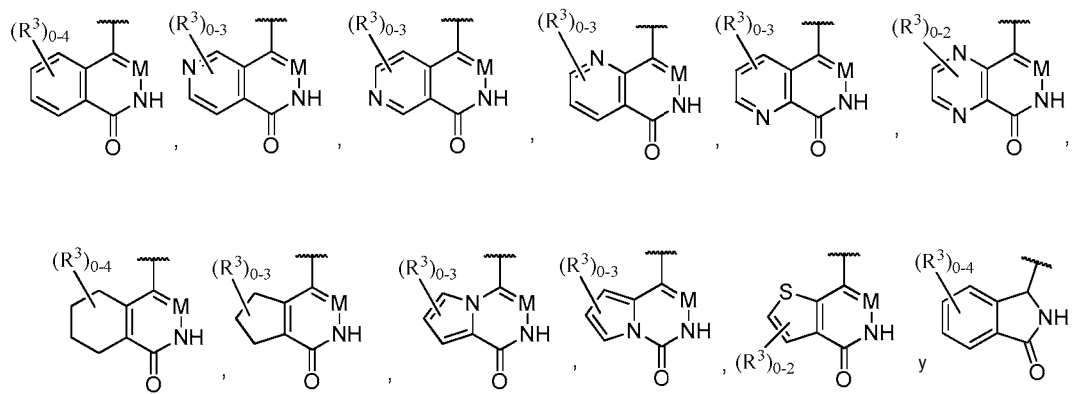
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



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



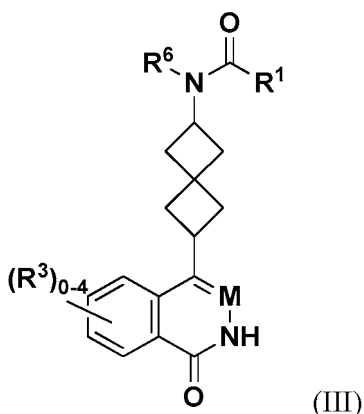
se selecciona entre



- 5 M se selecciona entre N y CR¹⁰;
 L se selecciona entre -(CR⁴R⁴)₀₋₁-, -(CR⁴R⁴)₀₋₁C(O)-, -OC(O)-, -NR⁶C(O)- y -NR⁶-;
 R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CR⁴R⁴)_ncarbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁴R⁴)_nheterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p; en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;
- 10 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 15 R⁴, en cada caso, se selecciona independientemente de H, OH, NH₂, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 20 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_ncarbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_nheterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;
- 25 como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 15 miembros sustituido con 1-4 R⁷;
- 30 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), un carbociclo y un heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 35 como alternativa, R¹ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p y está sustituido con 1-4 R⁷;
- 40 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alquienilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR⁸R⁸, -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)_nCONR⁸R⁸, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_ncarbociclo y -(CH₂)_nheterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquienilo, alcoxilo, un carbociclo y un heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 45 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquienilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -(CH₂)_nC(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nC(O)carbociclo, -(CH₂)_nC(O)heterociclo, -(CH₂)_nC(O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nC(O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nC(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nC(O)O-carbociclo, -(CH₂)_nC(O)O-heterociclo, -(CH₂)_nSO₂alquilo, -(CH₂)_nSO₂carbociclo, -(CH₂)_nSO₂heterociclo, -(CH₂)_nSO₂NR^aR^a, -(CH₂)_ncarbociclo y -(CH₂)_nheterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 50 como alternativa, 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 caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_nheterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;
- R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;
- R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y

CONHR^c; como alternativa, 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 dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b; R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, 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-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c, en donde dichos alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d; R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula (III):



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

M se selecciona entre N y CR¹⁰;

R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, OR⁵, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN y -NH₂;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CR⁶R⁶)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁶R⁶)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷;

como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, 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, -NHSO₂(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquilenilo, alquinitio, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, alquilenilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, 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;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, 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-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c, en donde dichos alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d;

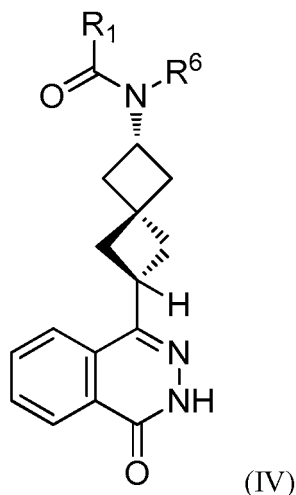
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

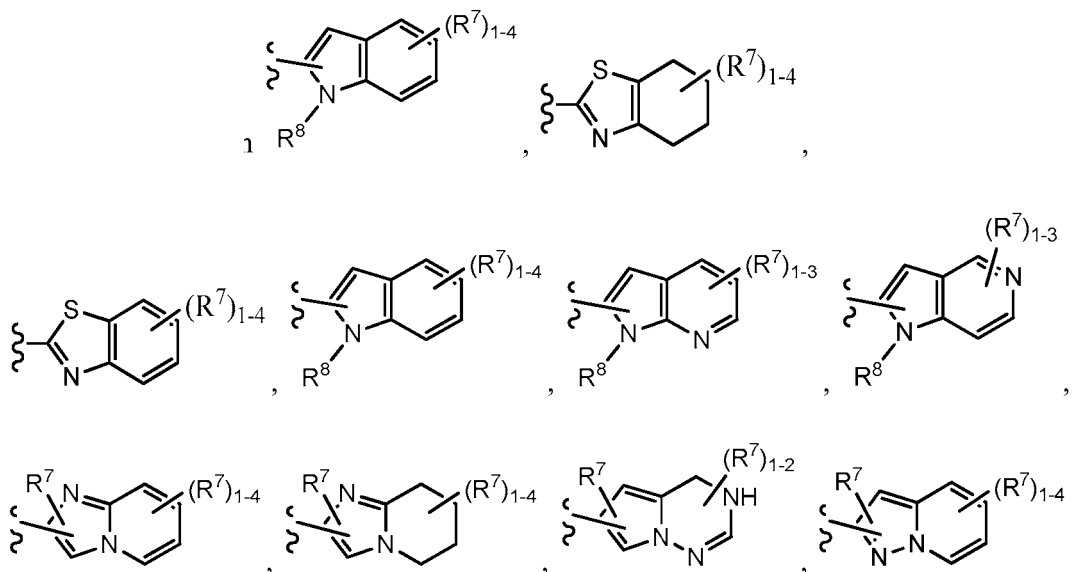
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

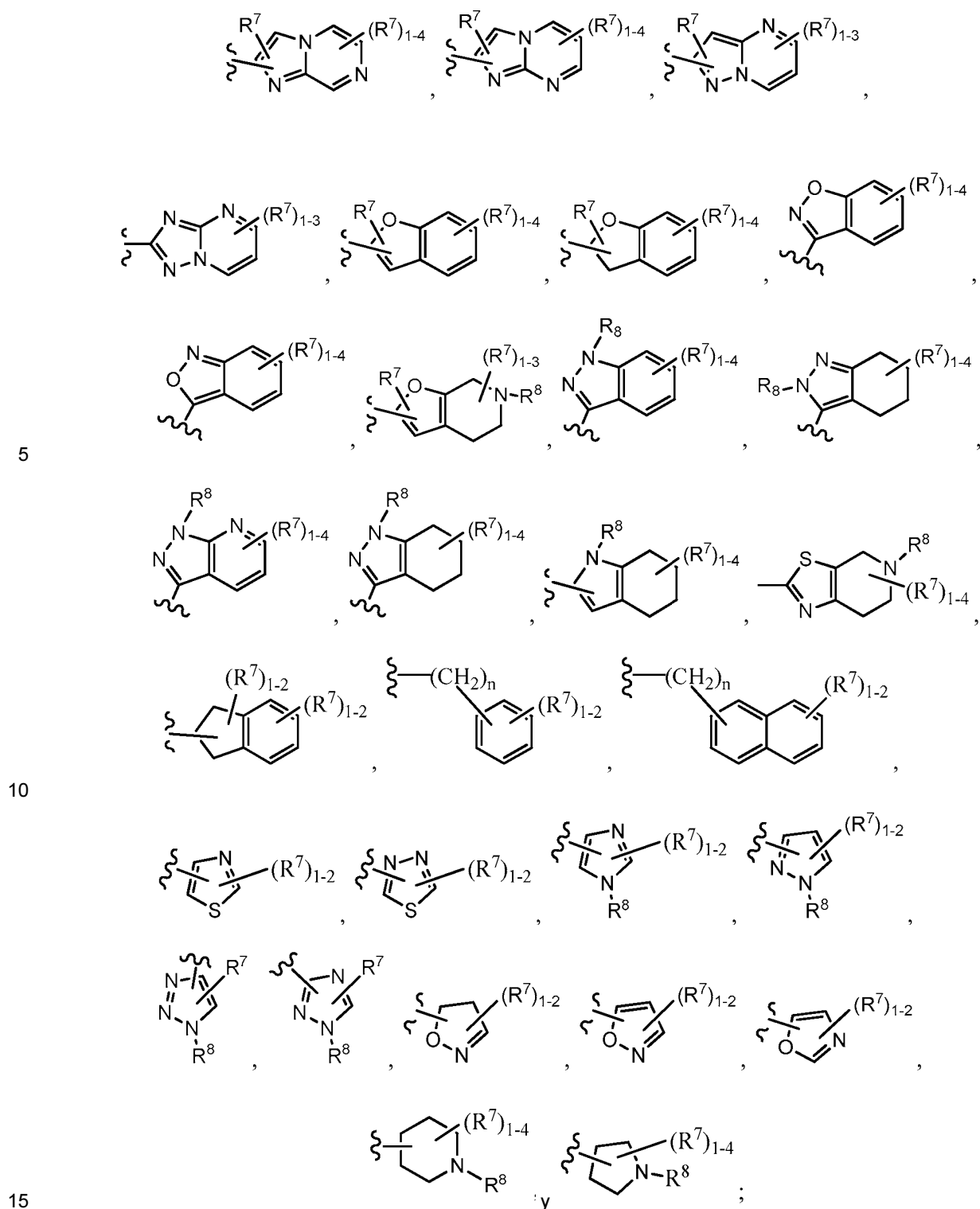
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la Fórmula (IV):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R¹ se selecciona entre





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

C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂alquilo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, 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;

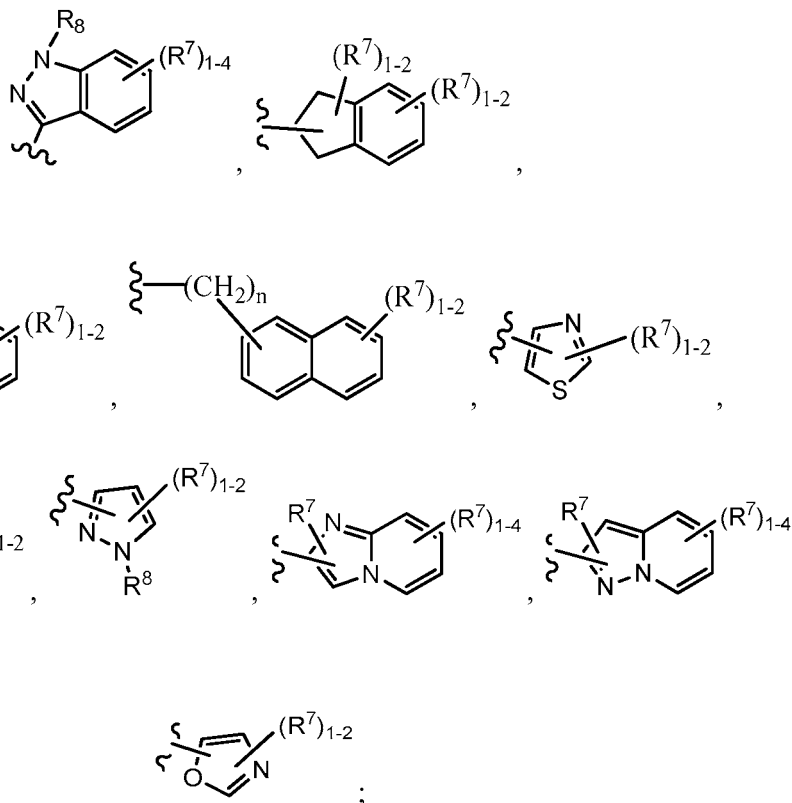
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$ (alquilo C₁₋₄), $-O(CH_2)_n$ heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$ y $-(CR^{10}R^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄; como alternativa, 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 dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b; y

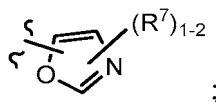
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre



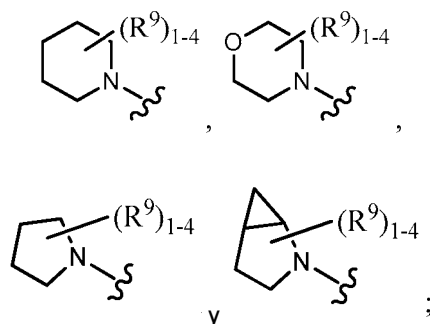
y



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR⁸R⁸, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquilen, alquilen, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre

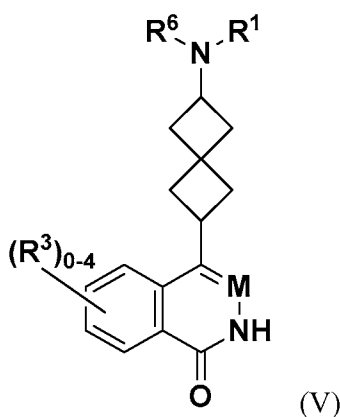


- 5 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_nNR^aR^a$ y un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_nOH$, CO (alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-CO_2$ (alquilo C_{1-4}) y alquilen $C_{1-4}-CO_2$ (alquilo C_{1-4}); y
 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 ,
 10 N (alquilo C_{1-4})₂, CO (alquilo C_{1-4}), CO (haloalquilo C_{1-4}), CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ -alquilen $C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquilen$ $C_{1-4}-O-P(O)(OH)_2$ y $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}).

6. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R^1 es NR^5R^5 ;
 R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R^7 ;
 20 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , y $-NR^8R^8$; y
 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula (V):



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

- 30 M se selecciona entre N y CR^{10} ;
 R^1 es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R^7 ;
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, $=O$, NO_2 , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH,
 CF_3 , $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nNR^8R^8$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}),
 35 $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}),
 $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n$ -
 $CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -carbociclo, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-NHCO$ -carbociclo, $-NHCO$ -heterociclo, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y
 $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y
 40 $S(O)_p$, en donde dicho alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;
 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_nheterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, 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 dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

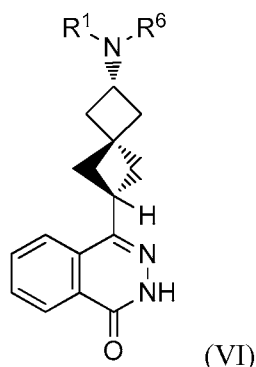
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

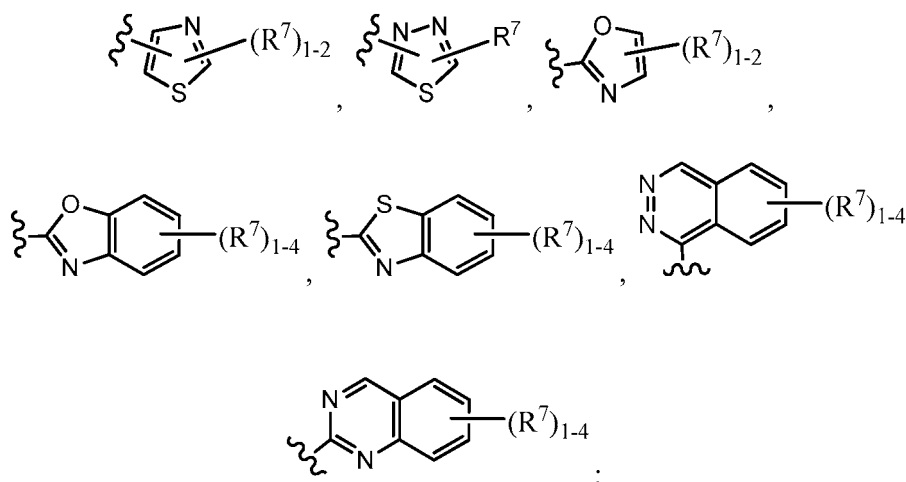
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula (VI):



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

R¹ se selecciona entre

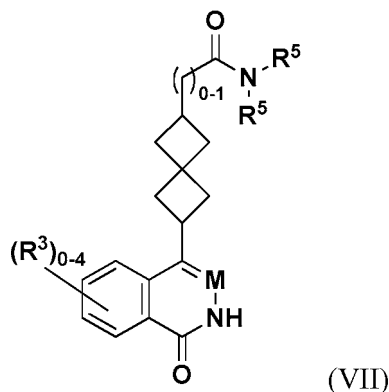


R⁶ es H; y

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-

4 R⁹.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula (VII):



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

M se selecciona entre N y CR¹⁰;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, $-(CR^6R^6)_n$ -carbociclo C₃₋₁₀ y $-(CR^6R^6)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁷; como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, $-(CH_2)_n$ -CO₂H, $-(CH_2)_n$ -CO₂(alquilo C₁₋₄), $-(CH_2)_n$ -NR⁸R⁸, -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, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), $-(CH_2)_n$ -CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n$ C(O)NR^aR^a, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂alquilo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), $-(CHR^{10})_n$ NR^aR^a, $-(CHR^{10})_n$ CONR^aR^a, $-(CHR^{10})_n$ NR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y $-(CR^{10}R^{10})_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n$ OH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, 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 dichos alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆, $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

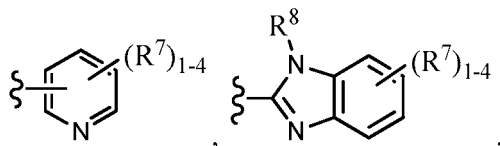
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

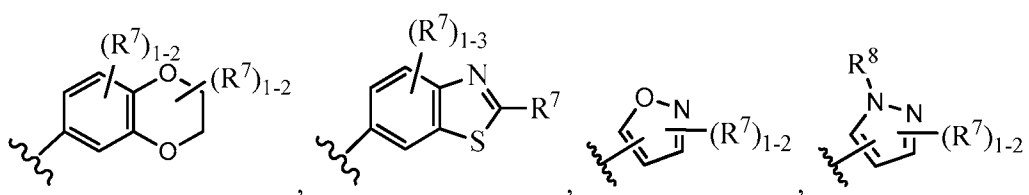
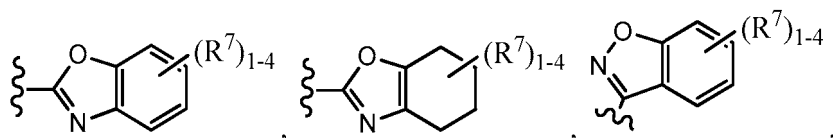
10. El compuesto de la reivindicación 9 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

M es N;

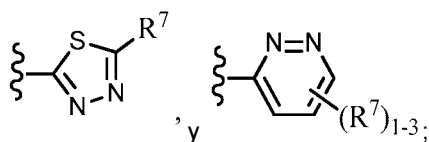
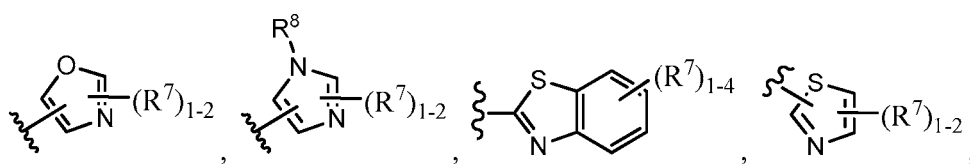
R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros seleccionado entre



5

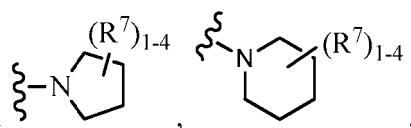


10

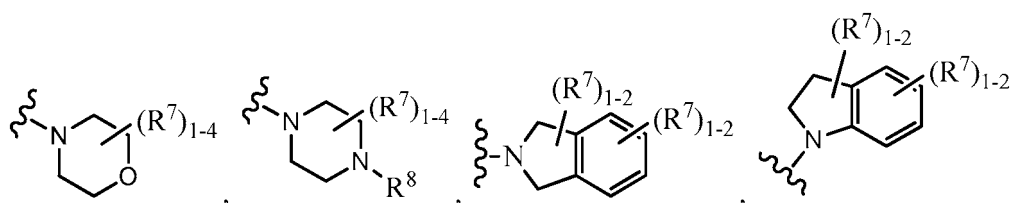


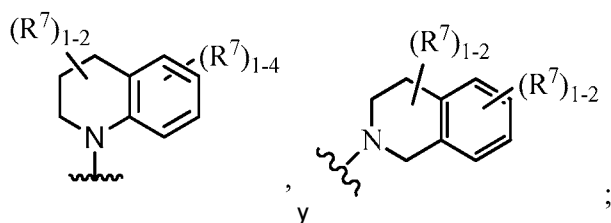
15

en donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo están sustituidos con 1-4 R⁷; como alternativa, R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



20

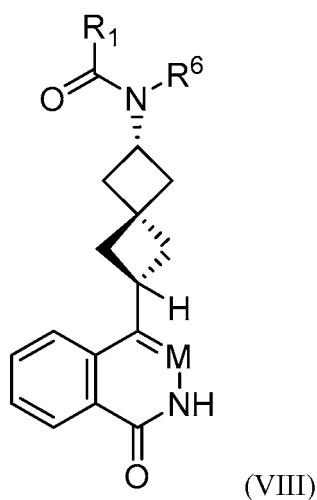




R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 .

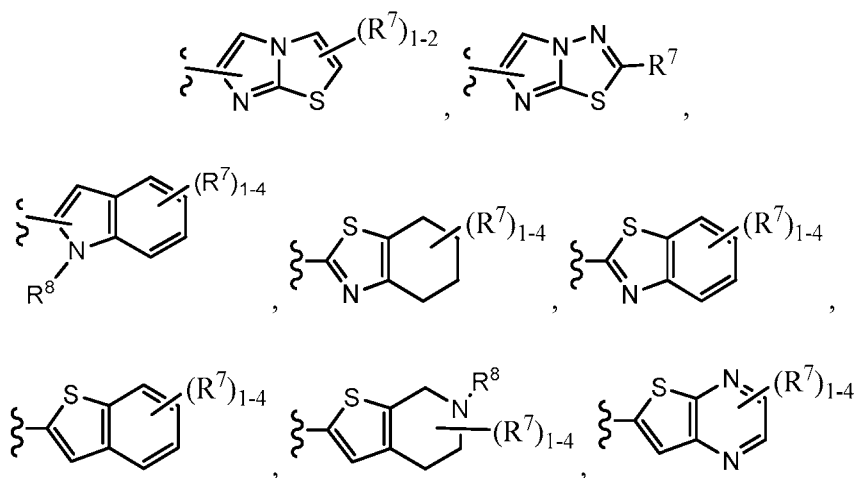
R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-NH_2$ y un heterociclo de 4 a 10 miembros.

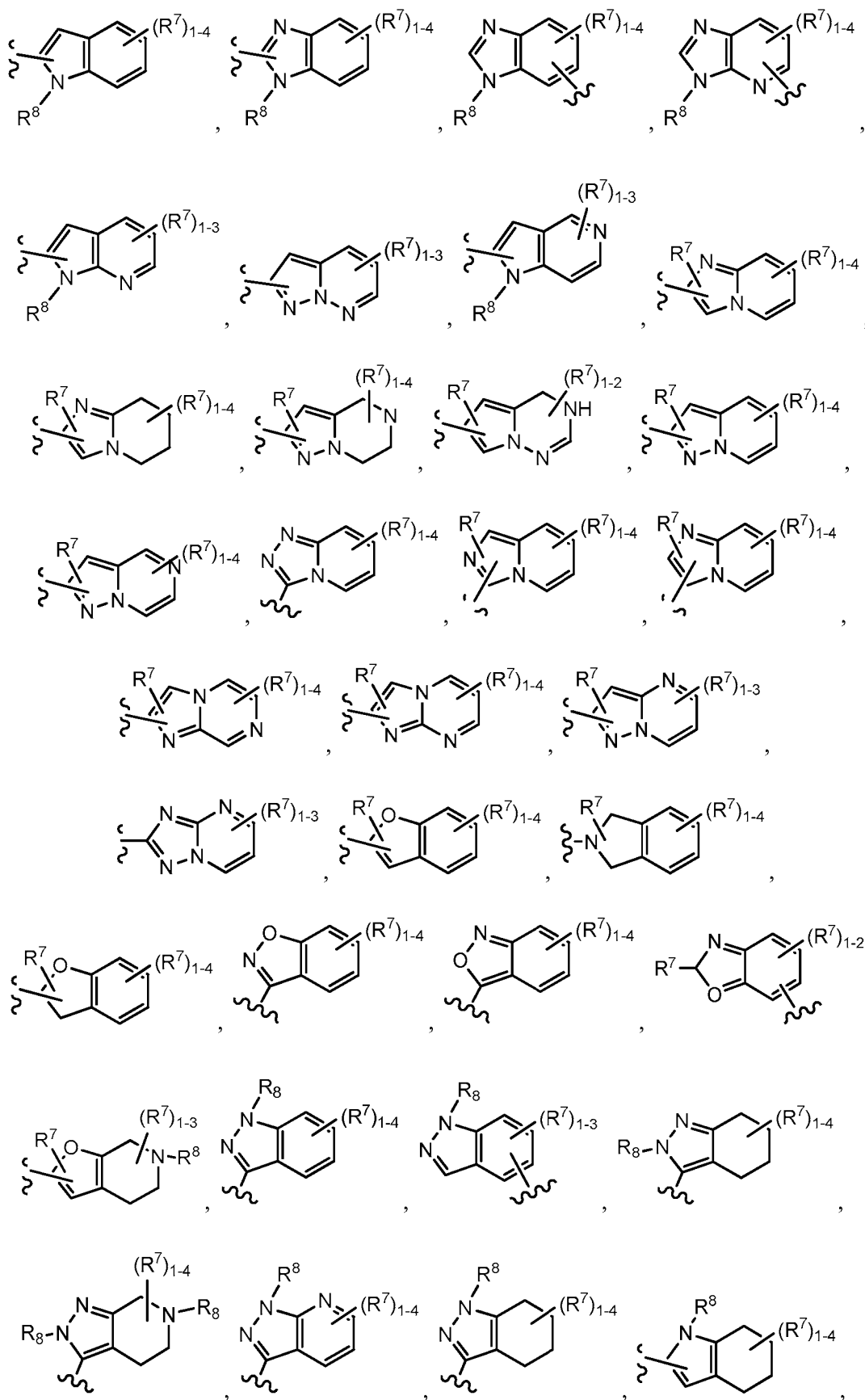
11. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (VIII):

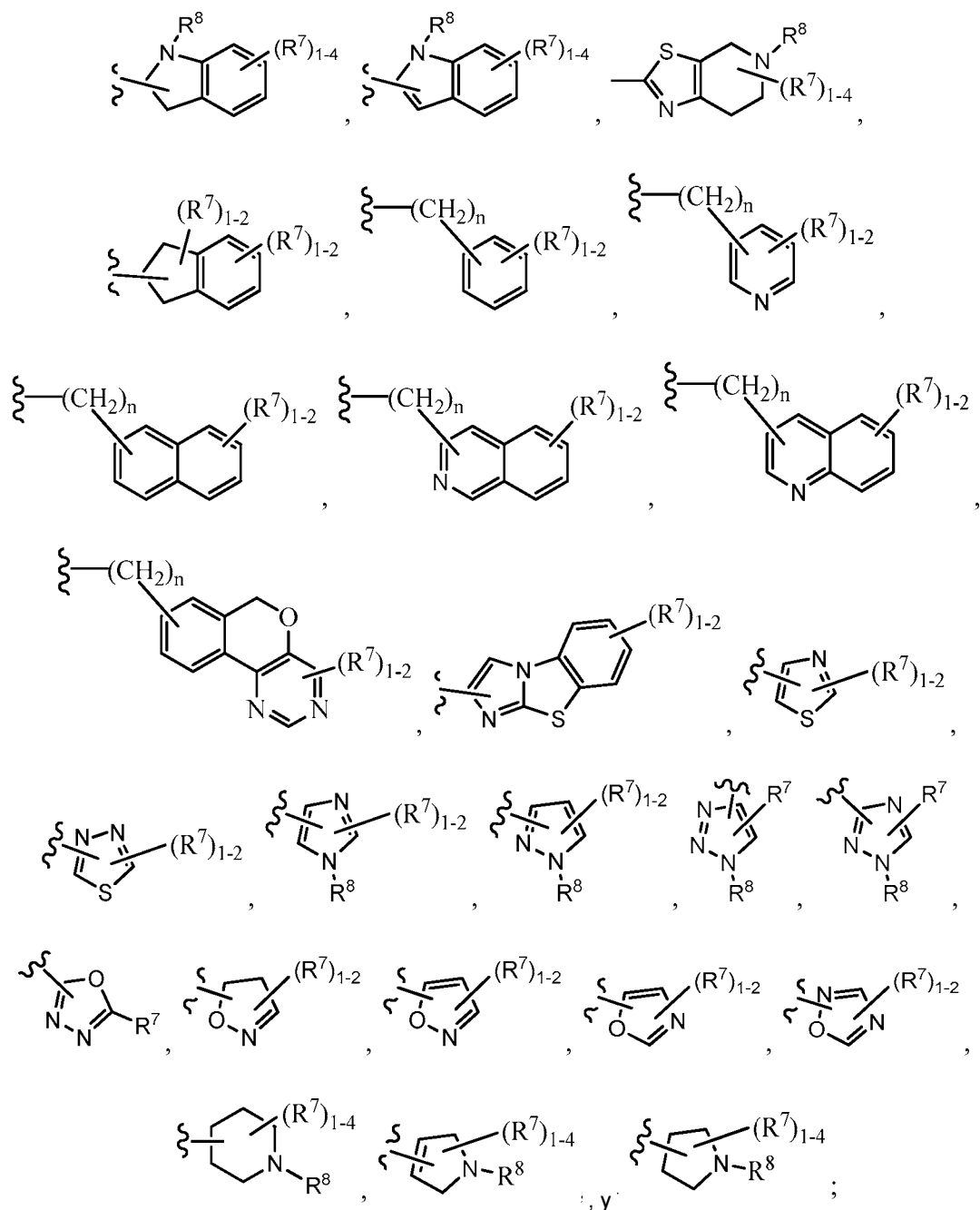


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

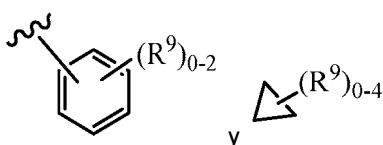
M se selecciona entre N y CH;
 R^1 se selecciona entre



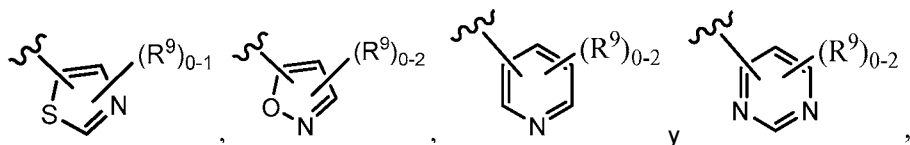
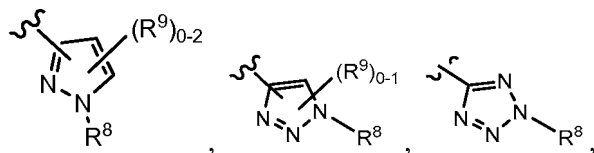




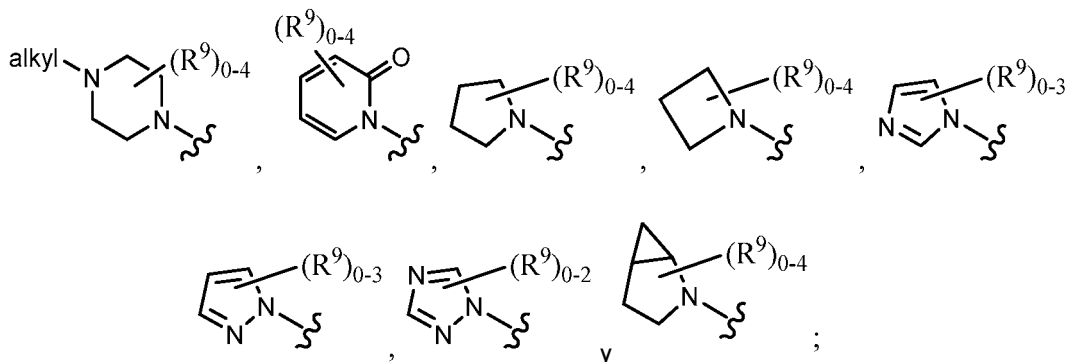
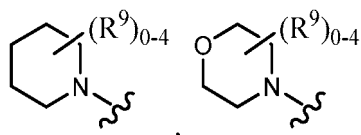
R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO_2 , F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $-\text{NHCO-carbociclo}$, $-\text{NHCO-heterociclo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$ que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dichos alquilo, alquienilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 y en donde dicho carbociclo se selecciona entre



y en donde
dicho heterociclo se selecciona entre



R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(O)$ alquilo C₁₋₄, C(O)O-alquilo C₁₋₄, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂alquilo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆, $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO$ (alquilo C₁₋₄), $-O(CH_2)_n$ heterociclo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄; como alternativa, 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 dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

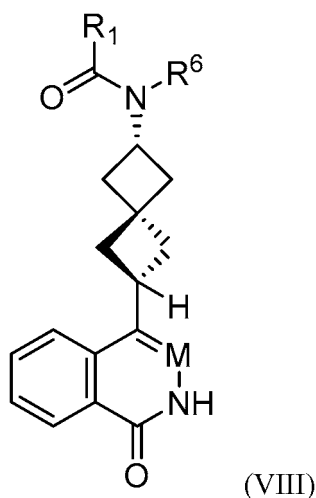
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, OC(O)alquilo C₁₋₄, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, $-CONH$ (alquilo C₁₋₄), $-CON$ (alquilo C₁₋₄)₂, $-CONH$ -alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), $-CONH$ -alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, $-CONH$ -alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂ y $-NHCO_2$ (alquilo C₁₋₄), en donde dichos alquilo y alcoxi están sustituidos con R^d;

R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y $-NHCO$ (alquilo C₁₋₄) y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

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

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

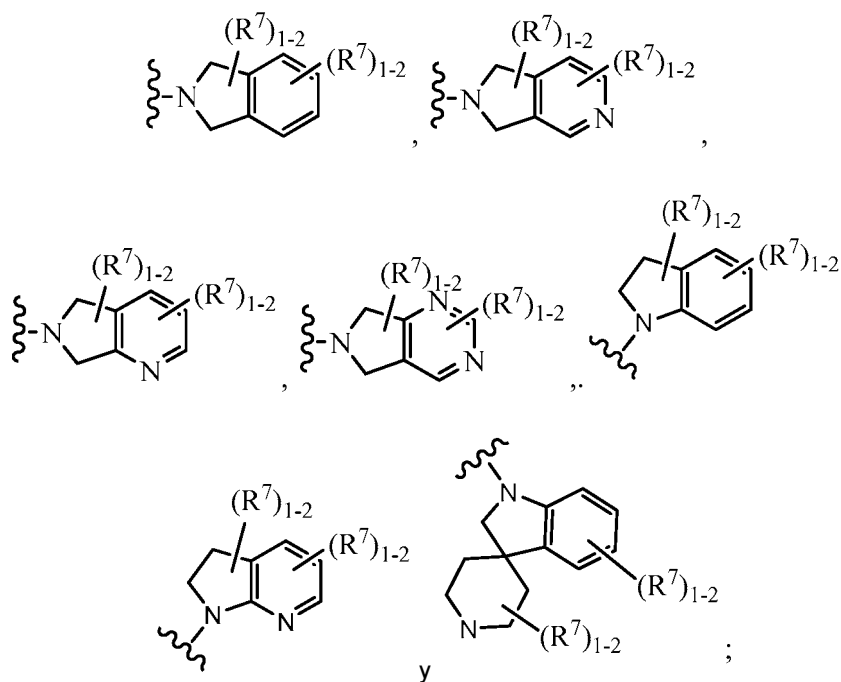
12. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula (VIII):



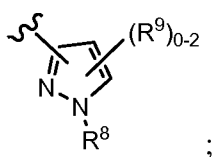
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 M se selecciona entre N y CH;
R¹ es NR⁵R⁵;

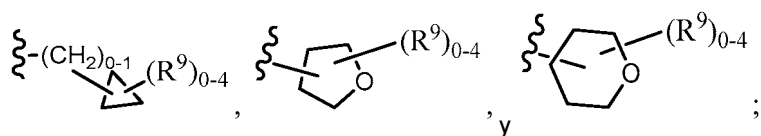
R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



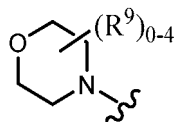
15 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -
(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -
20 (CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo seleccionado entre



R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, CF₃, CD₃, CH₃, C(CH₃)₃,



como alternativa, R^8 y R^8 se toman juntos para formar

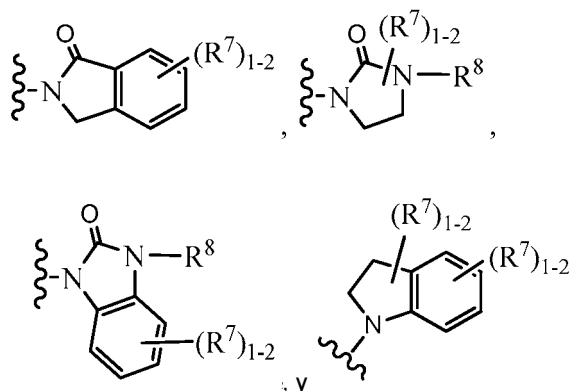


y R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, NO_2 , CHF_2 , $(CH_2)_{0-2}CF_3$, CD_3 , CH_3 , Oalquilo C_{1-4} , SO_2NH_2 , y fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} .

13. El compuesto de la reivindicación 7 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

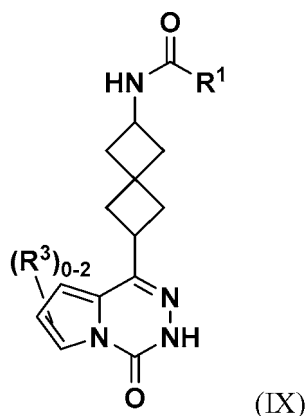
M es N;

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



R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nNR^8R^8$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nCONR^8R^8$, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y $S(O)_p$, en donde dichos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ; R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO (alquilo C_{1-4}), CO_2H y CO_2 (alquilo C_{1-4}); n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

14. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula (IX):



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

- 5 R¹ se selecciona entre NR⁵R⁵, y heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
 R⁵ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-4 R⁷;
 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -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, -NHSO₂(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)carbociclo, C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)O-carbociclo, C(O)O-heterociclo, SO₂alquilo, SO₂carbociclo, SO₂heterociclo, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, alqueno, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(alquilo C₁₋₄), -O(CHR¹⁰)_ncarbociclo, -O(CHR¹⁰)_nheterociclo, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a y -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;
 R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;
 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente 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), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, 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 dichos alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;
 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =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-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;
 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el 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 caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y un heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;
 n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 *N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxamida,
 4-(dimetilamino)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 2-(naftalen-1-il)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il] acetamida,
 2-(naftalen-2-il)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il] acetamida,
 50 1-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-fenilpropanamida,

N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 3-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 1-terc-butil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 5 *N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 5-metil-*N*-[6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
 10 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-metil-*N*-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aS*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 15 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-
 carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 3-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 20 1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 5-ciclopropil-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 5-(difluorometoxi)-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-
 carboxamida,
 25 1-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-3-
 carboxamida,
 6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-
 carboxamida,
 30 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-
 carboxamida,
 4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 4-metil-2-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 35 2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 2-[(3*S*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 40 2-[(3*R*)-3-cianopirrolidin-1-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 rel-2-[(1*S*,5*R*)-2-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-
 1,3-tiazol-5-carboxamida,
 45 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 2-(ciclopropilamino)-4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-
 carboxamida,
 4-(*aR*)-6-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 50 4-(*aR*)-6-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-(*aR*)-6-[(ftalazin-1-il)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-[6-(2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-[6-(2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carbonil)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida,
 55 *N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxamida,
 4-[6-[2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-2-oxoetil]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-
 60 carboxamida,
 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-
 carboxamida,
 2-[(3*S*)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-
 carboxamida,
 65 2-[(3*R*)-3-cianopirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-
 carboxamida,

- 2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 5 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2*S*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-[(2*R*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
 10 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
 6-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5-metoksi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 20 6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 2-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 25 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida,
 5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 35 5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,
 6-(difluorometoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 40 6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 45 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 50 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 55 6-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 60 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(3-fluoroazetidina-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol-2-carboxamida,

N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-*b*] [1,3]tiazol-6-carboxamida,
 2-etil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*b*]piridazina-3-carboxamida,
 7-ciclopropil-6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 5 il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-
 (trifluorometil)propoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 10 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 1-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 1-(oxan-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 15 carboxamida,
N-[2-(4-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]carbamato de
terc-butilo,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)pirazolo[1,5-
 20 *a*]piridin-3-carboxamida,
 1-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 1-bencil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-3-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3,7-dicarboxamida,
 7-ciano-6-idroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 25 carboxamida,
 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-7-(metoximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-(4-metoxifenil)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-
 carboxamida,
 1-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 1-(2-metoxifenil)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-
 35 carboxamida,
 5-(4-fluorofenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)pirazolo[1,5-
 40 *a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(oxolan-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 45 carboxamida,
 7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 3-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,
 6-(benciloxi)-7-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 50 carboxamida,
 6-(benciloxi)-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 6-(benciloxi)-7-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 7-ciclopropil-6-idroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 55 carboxamida,
 1-(2-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 6-(benciloxi)-7-[(dimetilamino)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
 6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
 60 6-[(1,1-dioxi-1λ⁶-titan-4-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 6-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 65 carboxamida,
 6-(oxan-4-iloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

- carboxamida,
3-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de metilo,
6-hidroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
5 6-(3,3-difluorociclobutoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
10 6-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-ciclopropil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
15 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-fenil-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
20 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
25 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(*E*)-2-feniletetil]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-[(*E*)-2-ciclopropiletetil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
30 6-[(*Z*)-2-ciclopropiletetil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
35 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
40 6-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
45 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metoxifenil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
50 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(1,2-oxazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida,
55 6-fluoro-*N*-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[6-fluoro-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
60 6-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
65 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-{1-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 10 6-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-metoxietoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 20 6-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-hidroxietoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 25 6-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 6-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[2-(azetidin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 35 6-[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-{2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 40 6-{2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[3-(morfolin-4-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 45 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[3-(pirrolidin-1-il)propil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[3-(ciclopropilamino)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 50 6-(3-hidroxipropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 55 6-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 60 6-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[4-metilpiperazin-1-il]metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(piperidin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 65 6-[(dimetilamino)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-

- carboxamida,
 6-bencil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-cianoetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 10 6-(metoximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-metoxipirimidin-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 6-[(oxan-4-ilmetoxi)metil]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(hidroximetil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 20 6-acetil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 25 6-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 35 6-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 40 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[1-(oxolan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 45 1-(4-bromofenil)-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 1-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 1-[4-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 1-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 50 1-[4-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 1-[4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]urea,
 3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-[4-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]urea,
 5-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 55 5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 60 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 5-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 5-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-1-carboxamida,
 65 5-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-

1H-indolo-1-carboxamida,
 5-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 5 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 10 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 15 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 20 5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 5-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 5-[1-(²H₃)metil-1H-pirazol-4-il]-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 25 3,3-dimetil-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,2H,3H-pirrolo [2,3-b]piridin-1-carboxamida,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida,
 5-metoxi-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 30 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 5-(dimetilsulfamoil)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 3-(morfolin-4-ilmetil)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-indolo-1-carboxamida,
 35 2-(4-metilfenil)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida,
 5-metoxi-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboxamida,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H,2H,3 H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida,
 40 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroespiro [indolo-3,4'-piperidina]-1-carboxamida,
 N,1-dimetil-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-etil-1-metil-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
 2-aminoacetato de 2-metil-1-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,
 45 (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de 2-metil-1-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,
 (2S)-2-aminopropanoato de 2-metil-1-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi]propan-2-ilo,
 50 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[6-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
 3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,
 55 6-acetil-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,
 3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo,
 6-metanosulfonil-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida,
 60 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d] [1,2,4]triazin-1-il) espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 65 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

- 1-metil-*N*-(6-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il})espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida,
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-(6-{8-metil-4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il})espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
5 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida,
6-[(3,5-dimetilfenil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida,
6-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,
1-etil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
1-(difluorometil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
10 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,1-benzoxazol-3-carboxamida,
1-(3-clorofenil)-7-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida,
1-(4-metoxifenil)-7-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida,
15 5-cloro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,
6-acetamido-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida,
5-metoxi-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
20 1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
7-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-[1,3]tiázolo[5,4-*c*]piridin-2-carboxamida,
4-cloro-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
25 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
2-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida,
7-cloro-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
4-cloro-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
30 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida,
4-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
6-cloro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-carboxamida,
5-cloro-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(propan-2-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,
35 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,
2-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxamida,
4-formamido-3-hidroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida,
40 6-cloro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida,
6-metoxi-1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
2-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,3-benzoxazol-6-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-6-carboxamida,
1-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-carboxamida,
45 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
5-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
6-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida,
7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
50 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-1-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]isoquinolin-3-carboxamida,
7-hidroxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
7-cloro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
55 6-fluoro-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]quinolin-2-carboxamida,
4-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxamida,
7-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
60 4,7-dimetoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
5-fluoro-7-metanosulfonil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
65 3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,

- 3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
6-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida,
2-hidroxi-6-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,
5 N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
5-cloro-6-hidroxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida,
10 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
3-metoxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
5-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,
3-(1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
3-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(propan-2-il)benzamida,
15 3-(difluorometoxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
4-etoxi-5-oxo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-
pirrol-3-carboxamida,
6-(dimetilamino)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1H-pirazol-3-il)benzamida,
20 4-(1,3-oxazol-5-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
4-(1H-imidazol-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida,
8-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
25 6-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-3-carboxamida,
5-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida,
1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-6-carboxamida,
1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-6-carboxamida,
30 1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-5-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida,
5-ciano-6-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,
7-metoxi-3-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indolo-2-carboxamida,
35 1-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1H-indazol-5-carboxamida,
7-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
5-bromo-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
7-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
40 carboxamida,
7-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
8-ciano-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
carboxamida,
45 8-cloro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
7-(benciloxi)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
7-metoxi-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
8-cloro-7-metil-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
50 7-fluoro-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,5-a]piridin-
1-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida,
N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
55 carboxamida,
7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
carboxamida,
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
carboxamida,
60 7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
carboxamida,
7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
carboxamida,
7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-
3-carboxamida,
65 7-[(2-hidroxi)etil](metil)amino-N-[(aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-

- 3-carboxamida,
 7-[(2-metoxietil)(metil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5 7-[(2-idroxi-2-metilpropil)(metil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(2-idroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 10 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 1-(2-idroxi-2-metilpropil)-7-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*,7*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 8-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-fluoro-8-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 20 7-(difluorometoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-fluoro-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 25 7-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-fluoro-7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6,8-difluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 7-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 8-(benciloxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(metilsulfanil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 4-oxo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxamida,
 35 3-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 3-ciano-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 3-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 2-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 40 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-2-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6*H*-isocromeno[4,3-*d*]pirimidin-8-carboxamida,
 3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 45 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-3-carboxamida,
 7-acetil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 3-fluoro-4-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 50 7-(2-idroxiopropan-2-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(1-idroxietyl)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-[(1,1-dioxi-1λ⁶-tiazin-4-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 55 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 60 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-3-(propan-2-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxamida,
 7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 65 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(propan-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,

- 4-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 10 7-[1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-[1-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-4-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida,
 3-fluoro-4-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 20 4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fluoro-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 3-fluoro-4-[1-(oxan-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,
 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]benzamida,
 25 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,
 7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,
 7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 4-[6-(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-[6-[(4*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-[6-[(4*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-[6-[(2-nitrofenil)amino]espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 35 4-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 4-ciclopropil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]piridin-2-carboxamida,
 2,3-dihidro-1*H*-isoindolo-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo,
 7-metanosulfonil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 40 *N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida,
 5-bromo-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-indolo-2-carboxamida,
 ácido 2-metil-2-[(3-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi]propanoico,
 45 7-(morfolin-4-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 4-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-2-(piperidin-1-il)tiazol-5-carboxamida,
 50 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]tiazol-4-carboxamida,
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida,
 6-metoxi-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 55 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-1*H*-indolo-3-carboxamida,
 6-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 60 6-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 65 6-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-[(*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,

- 6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
5 6-(3-fluoroazetidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
10 7-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(benciloxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
15 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(benciloxi)-7-metil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(benciloxi)-7-ciano-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
20 6-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
25 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
30 6-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
35 6-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-metoxifenil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
6-(2-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
40 6-ciclopropil-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
45 N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
N-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
50 6-(2-metoxietoxi)-N-(((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(2-(4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
55 6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(2-(2,2-dimetilmorfolino)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
60 6-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
65 6-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,
6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-N-((aR)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

- carboxamida,
 6-bencil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 5 carboxamida,
 6-((aliloxi)metil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
 6-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-
 10 *a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
 6-(1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
 15 6-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-
 20 il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 6-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 25 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-
a]piridin-3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(1-(tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazol-4-
 il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-carboxamida,
 5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-
 carboxamida,
 5-(1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)indolin-1-
 carboxamida,
 35 2-aminoacetato de 2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-
 il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-ilo,
 (carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-il 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-
 3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo,
 (carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propan-2-il 2-aminopropanoato de (*S*)-2-metil-1-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-
 dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo,
 40 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[*c*]isoxazol-3-
 carboxamida,
 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)benzo[*c*]isoxazol-3-
 carboxamida,
 6-fluoro-7-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-indolo-2-carboxamida,
 45 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxamida,
 7-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 50 7-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 55 7-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 7-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 7-((2-metoxietil)(metil)amino)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-
 3-carboxamida,
 60 7-(2-morfolinoetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,
 65 6-fluoro-8-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
 carboxamida,

- 7-(difluorometoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 8-(benciloxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(metiltio)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 5 3-metoxi-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 3-ciano-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 3-metil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida,
 7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 10 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 15 7-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 7-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 20 7-(1-(metil-*d*₃)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
N-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 25 *N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,
 7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,
 7-(2-metiltiazol-5-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida,
 30 4-((*aR*)-6-(1-oxoisindolin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona,
 4-((*aR*)-6-((*S*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona,
 4-((*aR*)-6-((*R*)-4-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona,
 4-((*aR*)-6-((2-nitrofenil)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona,
 35 4-((*aR*)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ftalazin-1 (2*H*)-ona,
 4-ciclopropil-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida,
 3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)picolinamida,
 isoindolin-2-carboxilato de 6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-ilo,
 7-(metilsulfonil)-*N*-((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, y
 40 ácido 2-metil-2-((3-(((*aR*)-6-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)oxi)propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
16. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 45 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso como medicamento.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados a la actividad aberrante de Rho cinasa, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con el músculo liso, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmunitario.
- 50 19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasma, hipertensión e hipertensión pulmonar.
- 55