

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 668**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2021** **PCT/IB2021/058398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2022** **WO22058902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2021** **E 21773886 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025** **EP 4214210**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de Sppl2a**

30 Prioridad:

17.09.2020 US 202063079604 P

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

19.06.2025

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRANDL, TRIXI;
EHRHARDT, CLAUS;
EPPL, ROBERT;
MARKERT, CHRISTIAN;
RIGOLLIER, PASCAL y
VELCICKY, JURAJ**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 028 668 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

Compuestos y composiciones como inhibidores de Sppl2a

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos que comprenden un resto de diazepinona que son eficaces para inhibir la péptido señal peptidasa similar a la proteasa 2a (Sppl2a), a composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores, a un método para sintetizar dichos derivados nuevos y a métodos para usar tales inhibidores y composiciones.

FONDO DE LA INVENCIÓN

[0002] La proteína Sppl2a parece desempeñar un papel en la inmunidad innata y adaptativa al escindir diferentes proteínas ancladas a la transmembrana y afectar así a la función de una serie de células inmunitarias.

[0003] La Sppl2a se describió inicialmente como la proteasa que escinde la porción que abarca la membrana del TNF- α y controla así la liberación de IL-12 de las células dendríticas. Observaciones recientes sugieren que Sppl2a podría estar implicada en el procesamiento de CD74, también conocida como cadena invariante, un importante mediador de la presentación de antígenos a través de moléculas de clase II, que permite diferenciar los antígenos extraños de los propios. Muchas enfermedades autoinmunes pueden evolucionar cuando el sistema inmunitario pierde su capacidad de discriminar lo "propio" de lo "no propio". Una publicación reciente de D.Beisner et al. "The intramembrane protease Sppl2a is required for B cell and DC development and survival via cleavage of the invariant chain", J. Exp. Med. 210, pp 23-39, 2013) describe que CD74 es escindido por Sppl2a. La inhibición de este proceso en ratones puede dar lugar a una reducción significativa del número de linfocitos B maduros y células dendríticas mieloides. La literatura científica sugiere además que la inhibición de Sppl2a conduce a la acumulación del fragmento N-terminal de CD74 (p8) en compartimentos intracelulares, induciendo así la muerte de células B y células dendríticas mieloides. Aunque los detalles moleculares del procesamiento de Sppl2a y la desaparición de los linfocitos B/células dendríticas mieloides son aún poco conocidos, la acumulación del CD74 umprocesado parece perjudicar la respuesta de anticuerpos dependiente de células T en ratones. La inhibición de esta proteasa puede ser relevante para la represión de respuestas inmunitarias perjudiciales e incontroladas, por ejemplo en condiciones patológicas en las que los autoanticuerpos podrían ser críticos para las enfermedades autoinmunes. La inhibición de Sppl2a también podría influir en la proliferación de los linfomas de células B, que parece estar asociada a la expresión de altos niveles de CD74.

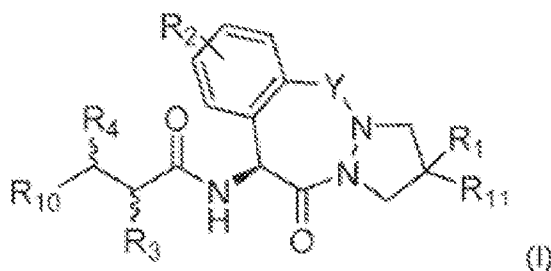
[0004] Por lo tanto, los inhibidores potentes y generalmente selectivos de Sppl2a pueden representar una vía mecanicista nueva y atractiva para tratar enfermedades y/o afecciones, especialmente del sistema inmunitario.

[0005] Velcicky et al. "Discovery of the first potent, selective, and orally bioavailable signal peptide peptidase-like 2a (SPPL2a) inhibitor displaying pronounced immunomodulatory effects in vivo". J. Med. Chem. (2018) describe (S)-2-ciclopropil- N1-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)- N4-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)succinamida que se dice que es un inhibidor de SPPL2a activo por vía oral.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] La invención se define mediante las reivindicaciones anexas. Los métodos terapéuticos aquí descritos no forman parte de la invención. Los pasajes relativos a los métodos terapéuticos deben entenderse como compuestos de la invención para su uso en dichos métodos terapéuticos.

[0007] En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde:

Y es CH₂ o C=O;
Y es CH₂ o C=O;

R₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

R₂ es H o halógeno;

R₃ es H, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquilC₁-C₆-fenilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₄ es H, alquiloC₁-C₆ o alquilC₁-C₆-fenilo;

R₁₀ es -NHC(=O)R₅, -C(=O)NHR₅ o un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo bicíclico no está sustituido o el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más R₆;

R₅ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

i) halógeno;

ii) amino;

iii) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

iv) cicloalquenoC₃-C₆;

v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;

vi) haloalquiloC₁-C₆;

vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;

ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;

x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;

xii) -C(=O)NH-cicloalquiloC₃-C₆;

xiii) -NHC(=O)fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xiv) -C(=O)NHfenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xv) alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆;

xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆ y haloalquiloC₁-C₆;

xviii) un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, -C(=O)alquiloOC₁-C₆ o -C(=O)cicloalquiloOC₁-C₆;

xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y

xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

cada R₆ se selecciona independientemente entre alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ o haloalquiloC₁-C₆, ciano y halógeno;

R₁₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

o

R₁ y R₁₁, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

[0008] Tal como se utiliza en el presente documento, la línea de serpentina en un compuesto de fórmula (I) que caracteriza el enlace químico que conduce al sustituyente R₄ indica dos (2) opciones estereoquímicas. En una realización la estereoquímica del átomo de carbono al que se une R₄ es (S), en otra realización dicha estereoquímica es (R), o en otra realización es una mezcla de las mismas.

[0009] Tal como se utiliza en el presente documento, la línea de serpentina en un compuesto de fórmula (I) que caracteriza el enlace químico que conduce al sustituyente R₃ indica dos (2) opciones estereoquímicas. En una realización la estereoquímica del átomo de carbono al que se une R₃ es (S), en otra realización dicha estereoquímica es (R), o en otra realización es una mezcla de las mismas.

[0010] Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[0011] Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 **[0012]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a), en el que el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable.

10 **[0013]** En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a), en el que el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad o trastorno es como se define en las reivindicaciones anexas.

15 **[0014]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0015]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0016]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (MS), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

30 **[0017]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (MS), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

40 **[0018]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

45 **[0019]** En otro aspecto, la invención proporciona un método de prevención de la enfermedad injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes del trasplante. En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

50 **[0020]** En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

55 **[0021]** En otro aspecto, la invención proporciona un método de prevención de la enfermedad injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes del trasplante. En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

[0022] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

65 **[0023]** En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, en la que

la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (MS), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

[0024] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad injerto contra huésped (GvHD). En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

[0025] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con o mediado por la actividad de péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a).

[0026] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

[0027] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, en la que la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (ME), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

[0028] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de una enfermedad de injerto contra huésped (GvHD). En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

[0029] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con mediada por la actividad de péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a), en el que la enfermedad o trastorno es como se define en las reivindicaciones anexas.

[0030] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

[0031] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, en la que la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (MS), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

[0032] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad de injerto contra huésped (GvHD). En ciertas realizaciones, la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped, mientras que en otras realizaciones la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0033] El término "alquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un hidrocarburo de cadena ramificada o recta totalmente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo es un "alquiloC₁-C₂", "alquiloC₁-C₃", "alquiloC₁-C₄", "alquiloC₁-C₅", "alquiloC₁-C₆", "alquiloC₁-C₇", "alquiloC₁-C₈", "alquiloC₁-C₉" o "alquiloC₁-C₁₀", donde los términos "alquiloC₁-C₂", "alquiloC₁-C₃", "alquiloC₁-C₄", "alquiloC₁-C₅", "alquiloC₁-C₆", "alquiloC₁-C₇", "alquiloC₁-C₈", "alquiloC₁-C₉" y "alquiloC₁-C₁₀", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y como máximo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, respectivamente. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

[0034] El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -O-alquilo o -alquilo-O-, donde "alquilo" es tal como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, un grupo alcoxi es un "alcoxiC₁-C₂", "alcoxiC₁-C₃", "alcoxiC₁-C₄", "alcoxiC₁-C₅", "alcoxiC₁-C₆", "alcoxiC₁-C₇", "alcoxiC₁-C₈", "alcoxiC₁-C₉" o "alcoxiC₁-C₁₀", en las que los

términos "alcoxiC₁-C₃", "alcoxiC₁-C₄", "alcoxiC₁-C₅", "alcoxiC₁-C₆", "alcoxiC₁-C₇", "alcoxiC₁-C₈", "alcoxiC₁-C₉" y "alcoxiC₁-C₁₀", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a -O-alquiloC₁-C₂, -O-alquiloC₁-C₃, -O-alquiloC₁-C₄, -O-alquiloC₁-C₅, -O-alquiloC₁-C₆, -O-alquiloC₁-C₇, -O-alquiloC₁-C₈, -O-alquiloC₁-C₉ o -O-alquiloC₁-C₁₀, respectivamente. Ejemplos no limitantes de grupos "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi, isopentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi y decoxi.

[0035] El término "cicloalquiloC₃-C₈", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos totalmente saturados que tienen de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo. Ejemplos no limitantes de tales grupos "cicloalquiloC₃-C₈" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En determinadas realizaciones, el término "cicloalquiloC₃-C₆", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos totalmente saturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo. Ejemplos no limitantes de tales grupos "cicloalquiloC₃-C₈" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0036] El término "anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros", tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente saturado de 3 a 6 miembros. Ejemplos no limitantes de tales grupos de anillos carbocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

[0037] El término "cicloalquenoC₃-C₆", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos parcialmente saturados (pero no aromáticos) que tienen de 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo.

[0038] El término "alquiloC₁-C₆-fenilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un alquiloC₁-C₆, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un grupo fenilo. Un ejemplo no limitativo de un alquiloC₁-C₆-fenilo es el bencilo.

[0039] El término "haloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se sustituye por un grupo halo (tal como se define en el presente documento). El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido el perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo es un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo, por ejemplo, trifluorometilo. Los grupos haloalquilo preferidos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen grupos monofluoro-, difluoro- y trifluoro- metilo y etilo sustituidos, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CHF₂ y CH₂CF₃.

[0040] El término "haloalquiloC₁-C₆", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al respectivo "alquiloC₁-C₆", tal como se define en el presente documento, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del "alquiloC₁-C₆" se sustituye por un grupo halo (tal como se define en el presente documento). Los grupos haloalquiloC₁-C₆ pueden ser monohaloalquiloC₁-C₆, en los que dichos grupos haloalquiloC₁-C₆ tienen un yodo, un bromo, un cloro o un fluoro. Además, los grupos haloalquiloC₁-C₆ pueden ser dihaloalquiloC₁-C₆ en los que dichos grupos haloalquiloC₁-C₆ pueden tener dos átomos de halo seleccionados independientemente entre yodo, bromo, cloro o fluoro. Además, los grupos haloalquiloC₁-C₆ pueden ser polihaloalquiloC₁-C₆ en los que dichos grupos haloalquiloC₁-C₆ pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de dos o más átomos de halo diferentes. Dicho polihaloalquiloC₁-C₆ puede ser perhaloalquiloC₁-C₆ en el que todos los átomos de hidrógeno del respectivo alquiloC₁-C₆ han sido sustituidos por átomos de halo y los átomos de halo pueden ser los mismos o una combinación de diferentes átomos de halo. Ejemplos no limitantes de grupos "haloalquiloC₁-C₆" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, fluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

[0041] El término "haloalcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al grupo -O-haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo del alcoxi se sustituye por un grupo halo (tal como se define en el presente documento). El haloalcoxi puede ser monohaloalcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi o polihaloalcoxi, incluido el perhaloalcoxi. Un monohaloalcoxi puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalcoxi y polihaloalcoxi pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalcoxi contiene hasta 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi y dicloropropoxi. Un perhaloalcoxi es un alcoxi que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo, por ejemplo, trifluorometoxi. Los grupos haloalcoxi preferidos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen los grupos metoxi y etoxi sustituidos monofluorados, difluorados y trifluorados, por ejemplo -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CHF₂ y -OCH₂CF₃.

[0042] El término "haloalcoxiC₁-C₆", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al grupo -O-haloalquiloC₁-C₆, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del "alquiloC₁-C₆" del "alcoxiC₁-C₆" se sustituye por un grupo halo (tal como se define en el presente documento). Los grupos haloalcoxiC₁-C₆ pueden ser mono haloalcoxiC₁-C₆, en los que dichos grupos haloalcoxiC₁-C₆ tienen un yodo, un bromo, un cloro o un flúoro. Además, los grupos haloalcoxiC₁-C₆ pueden ser di haloalcoxiC₁-C₆, en los que dichos grupos haloalcoxiC₁-C₆ pueden tener dos átomos halo seleccionados independientemente entre yodo, bromo, cloro o flúoro. Además, los grupos haloalcoxiC₁-C₆ pueden ser poli haloalcoxiC₁-C₆ en los que dichos grupos haloalcoxiC₁-C₆ pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de dos o más átomos halo diferentes. Dichos poli haloalcoxiC₁-C₆ pueden ser per halo haloalcoxiC₁-C₆ en los que todos los átomos de hidrógeno de los respectivos alcoxiC₁-C₆ han sido sustituidos por átomos de halo y los átomos de halo pueden ser los mismos o una combinación de diferentes átomos de halo. Ejemplos no limitantes de grupos "haloalcoxiC₁-C₆" incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi y dicloropropoxi.

[0043] Los términos "halógeno" o "halo", tal como se utilizan aquí, se refieren a flúoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

[0044] El término "heteroátomos" o "heteroátomos", tal como se utiliza aquí, se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

[0045] El término "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene uno o más heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden ser sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos fusionados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos de anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos sistemas de anillos en los que un anillo heteroarilo está fusionado a un anillo fenilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se usan aquí, incluyen benzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), purínilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazínilo, piridinilo (incluidos 2, 3 y 4 piridinilo), piridazínilo, pirazinilo, pirimidínilo, quinoxalínilo, quinolinilo, quinazolinilo, tetrazínilo, tetrazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolilo, tiadiazolilo (incluido 1,3,4-tiadiazolilo), tienilo, triazínilo y triazolilo.

[0046] El término "heteroarilo de 5 miembros", tal como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo de 5 miembros, como se usan aquí, incluyen furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. En determinadas realizaciones, el "heteroarilo de 5 miembros", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo de 5 miembros, como se usan aquí, incluyen furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

[0047] El término "heteroarilo de 6 miembros", tal como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo de 6 miembros, tal como se utilizan aquí, incluyen pirídilo, piridazínilo, pirazinilo, pirimidínilo y triazínilo. En determinadas realizaciones, el término "heteroarilo de 6 miembros", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo de 6 miembros, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen pirídilo, piridazínilo, pirazinilo y pirimidínilo.

[0048] El término "heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo bicíclicos, como se usan aquí, incluyen indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo, purínilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazínilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo y benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, dicho grupo heteroarilo bicíclico es 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo.

[0049] El término "heterociclilo de 4-6 miembros", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburos de 4 a 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, NH, NR^A, O o S, donde R^A es H, alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆. El grupo heterociclilo puede unirse a otro grupo en un átomo de nitrógeno o de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo de 4-6 miembros, como se usan aquí, incluyen azetadinilo, azetadin-1-ilo, azetadin-2-ilo, azetadin-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-4-ilo, tietanilo, tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, tietan-4-ilo, pirrolidinil, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-4-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo,

tetrahidrofurano-3-il, tetrahidrofurano-4-il, tetrahidrofurano-5-ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotien-4-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-il, piperidin-6-il, tetrahidropirano, tetrahidropiran-2-il, tetrahidropiran-3-il, tetrahidropiran-4-il, tetrahidropiran-5-il, tetrahidropiran-6-il, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-2-il, tetrahidrotiopiran-3-il, tetrahidrotiopiran-4-il, tetrahidrotiopiran-5-il, tetrahidrotiopiran-6-il, piperazinil, piperazin-1-il, piperazin-2-il, piperazin-3-il, piperazin-4-il, piperazin-5-il, piperazin-6-il, morfolinil, morfolin-2-il, morfolin-3-il, morfolin-4-il, morfolin-5-il, morfolin-6-il, tiomorfolinil, tiomorfolin-2-il, tiomorfolin-3-il, tiomorfolin-4-il, tiomorfolin-5-il, tiomorfolin-6-il, oxatianil, oxatian-2-il, oxatian-3-il, oxatian-5-il, oxatian-6-il, ditianil, ditian-2-il, ditian-3-il, ditian-5-il, ditian-6-il, dioxolanil, dioxolan-2-il, dioxolan-4-il, dioxolan-5-il, tioxanil, tioxan-2-il, tioxan-3-il, tioxan-4-il, tioxan-5-il, ditiolanilo, ditiolan-2-il, ditiolan-4-il, ditiolan-5-il, pirazolidinilo, pirazolidin-1-il, pirazolidin-2-il, pirazolidin-3-il, pirazolidin-4-il, pirazolidin-5-il, 2-azabicyclo[4.2.0]octanilo, octahidro-1H-ciclopenta[b]piridina y decahidroquinolina.

[0050] El término "isómeros", tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles a su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando procede. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) en función de la dirección (dextrógira o levógira) en la que giran la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

[0051] El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza aquí, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

[0052] El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por Sppl2a, o (ii) asociada con o mediada por la actividad de Sppl2a, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de Sppl2a; o (2) reducir o inhibir la actividad de Sppl2a; o (3) reducir o inhibir la expresión de Sppl2a. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de Sppl2a; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de Sppl2a.

[0053] El término "sujeto" aquí utilizado puede referirse a un animal. El animal puede ser un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

[0054] Los términos "inhibir", "inhibición" o "a inhibir", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno determinado, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

[0055] Como se usa aquí, el término "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización, "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno,

ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

[0056] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "prevenir" se refiere a retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

[0057] Como se usa aquí, un sujeto está "necesitado de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médica o en calidad de vida de dicho tratamiento.

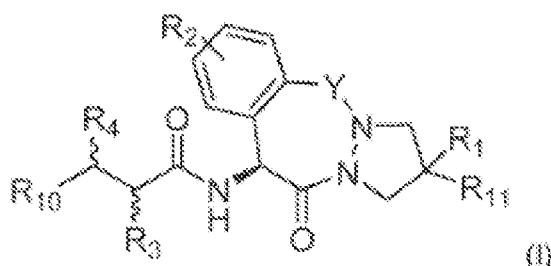
[0058] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "un/una" y similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse en singular y plural, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

[0059] A menos que se especifique lo contrario, los términos "compuesto de la invención", "compuestos de la invención", "compuesto de la presente invención" o "compuestos de la presente invención" se refiere a un compuesto o compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), y subfórmulas de las mismas (tales como Fórmula (IIA), Fórmula (IIB), Fórmula (IIC), Fórmula (IID), Fórmula (IIIA), Fórmula (IIIB), Fórmula (IIIC) y Fórmula (IIID)) y compuestos ejemplificados, y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) de los mismos.

[0060] En el presente documento se describen varias realizaciones enumeradas de la presente invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

Compuestos de la invención

[0061] La invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo,



donde:

Y es CH₂ o C=O;

R₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

R₂ es H o halógeno;

R₃ es H, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquilC₁-C₆-fenilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₄ es H, alquiloC₁-C₆ o alquilC₁-C₆-fenilo;

R₁₀ es -NHC(=O)R₅, -C(=O)NHR₅ o un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 12 miembros que tiene de 2 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo bicíclico está sin sustituir o el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más R₆;

R₅ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

i) halógeno;

ii) amino;

iii) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

iv) cicloalquenoC₃-C₆;

v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;

vi) haloalquiloC₁-C₆;

vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;

ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;

x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

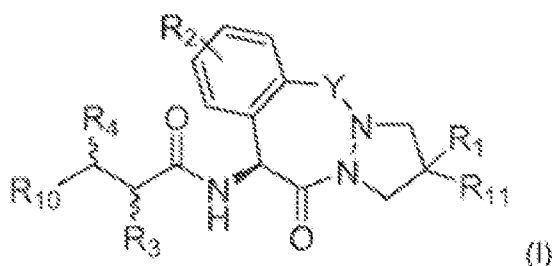
xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;

- xii) $-C(=O)NH$ -cicloalquilo C_3-C_6 ;
 xiii) $-NHC(=O)$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 xiv) $-C(=O)NH$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 xv) alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
 xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
 xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;
 xviii) un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, $-C(=O)$ alquilo OC_1-C_6 o $-C(=O)$ cicloalquilo OC_1-C_6 ;
 xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 y un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $-OH$, alcoxi C_1-C_6 o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y
 xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 y un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_6 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , ciano y halógeno;
 R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 o halógeno;
 o
 R_1 y R_{11} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

[0062] En el presente documento se describen varias realizaciones de los compuestos de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones. Las siguientes realizaciones enumeradas son representativas de los compuestos de Fórmula (I) de la invención.

[0063] Realización 1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde:

- Y es CH_2 o $C=O$;
 R_1 es H, alquilo C_1-C_6 o halógeno;
 R_2 es H o halógeno;
 R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo o alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;
 R_4 es H, alquilo C_1-C_6 o alquil C_1-C_6 -fenilo;
 R_{10} es $-NHC(=O)R_5$, $-C(=O)NHR_5$ o un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo bicíclico no está sustituido o el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más R_6 ;
 R_5 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- i) halógeno;
- ii) amino;
- iii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

- iv) cicloalquenoC₃-C₆;
v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;
vi) haloalquiloC₁-C₆;
vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;
viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;
ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;
x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;
xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;
xii) -C(=O)NH-cicloalquiloC₃-C₆;
xiii) -NHC(=O)fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;
xiv) -C(=O)NHfenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;
xv) alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆;
xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ y haloalquiloC₁-C₆;
xviii) un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, -C(=O)alquiloOC₁-C₆ o -C(=O)cicloalquiloOC₁-C₆;
xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y
xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

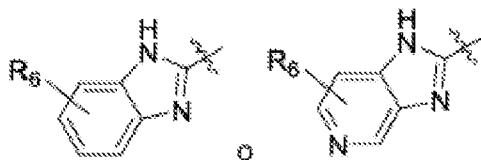
cada R₆ se selecciona independientemente entre alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ o haloalquiloC₁-C₆, ciano y halógeno;
R₁₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;
o
R₁ y R₁₁, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

[0064] Realización 2. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₀ es -NHC(=O)R₅.

[0065] Realización 3. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₀ es -C(=O)NHR₅.

[0066] Realización 4. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₀ es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, en el que el heteroarilo bicíclico no está sustituido o el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más R₆.

[0067] Realización 5. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R¹⁰ es



donde R₆ es H, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, ciano o halógeno.

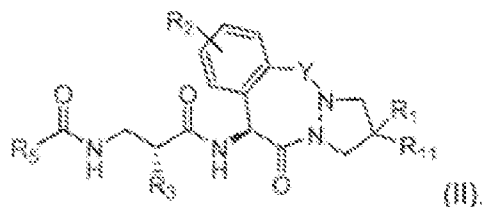
[0068] Realización 6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₄ es H.

[0069] Realización 7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o

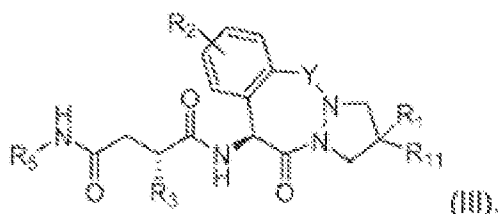
un estereoisómero del mismo, en el que R₄ es alquiloC₁-C₆.

[0070] Realización 8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₄ es alquiloC₁-C₆-fenilo.

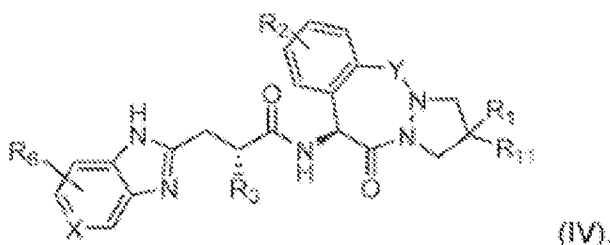
[0071] Realización 9. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, con una estructura de fórmula (II)



[0072] Realización 10. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, con una estructura de Fórmula (III)



[0073] Realización 11. El compuesto de la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IV):



[0074] Realización 12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁ es H.

[0075] Realización 13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁ es alquiloC₁-C₆.

[0076] Realización 14. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁ es halógeno.

[0077] Realización 15. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₁ es H.

[0078] Realización 16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₁ es alquiloC₁-C₆.

[0079] Realización 17. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₁₁ es halógeno.

[0080] Realización 18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₄₁ y R₁₁, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

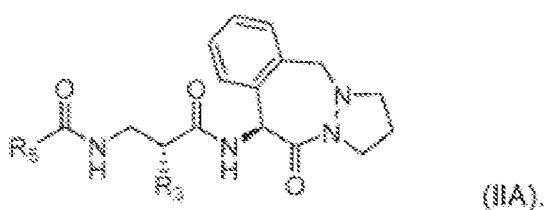
[0081] **Realización 19.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_{41} y R_{11} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo.

[0082] **Realización 20.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_2 es H.

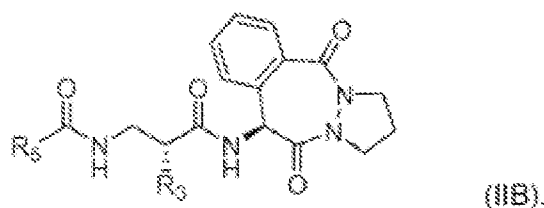
[0083] **Realización 21.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_2 es halógeno.

[0084] **Realización 22.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_2 es F.

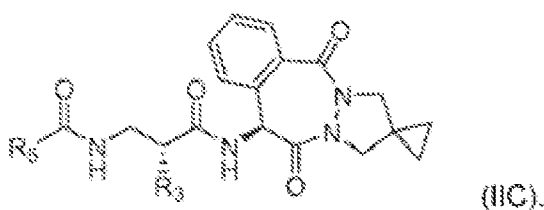
[0085] **Realización 23.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIA):



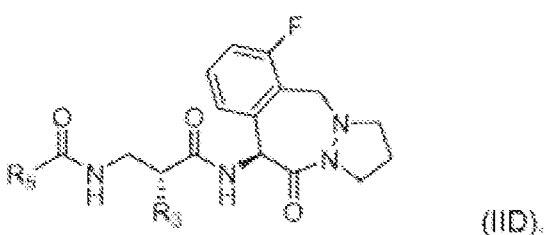
[0086] **Realización 24.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIB):



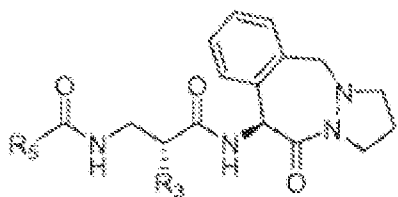
[0087] **Realización 25.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIC):



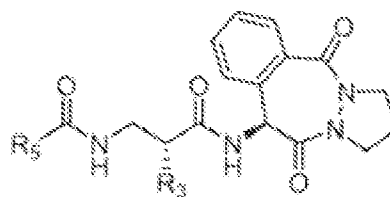
[0088] **Realización 26.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IID):



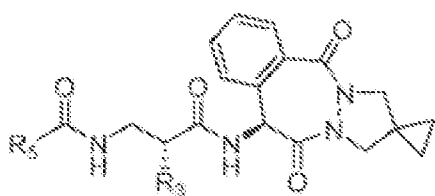
[0089] **Realización 27.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIA), Fórmula (IIB), Fórmula (IIC) o Fórmula (IID):



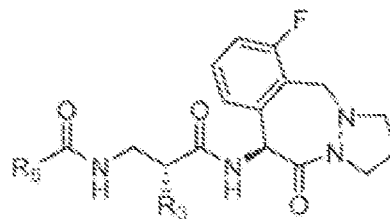
(IIA)



(IIB)

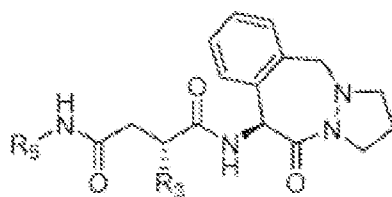


(IIIC)



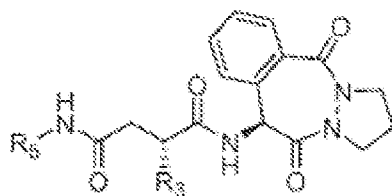
(IIID)

[0090] Realización 28. El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIIA):



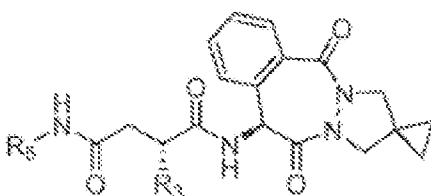
(IIIA).

[0091] Realización 29. El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIIB):



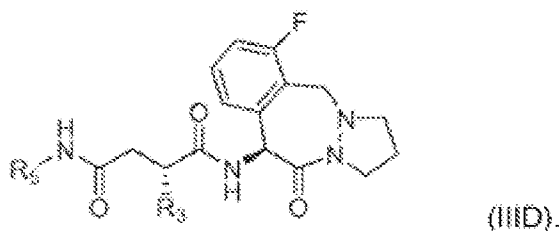
(IIIB).

[0092] Realización 30. El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIIC):

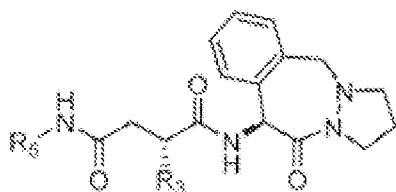


(IIIC).

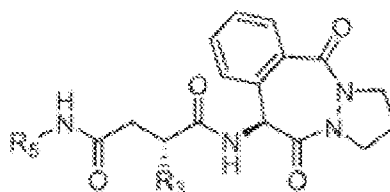
[0093] Realización 31. El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIID):



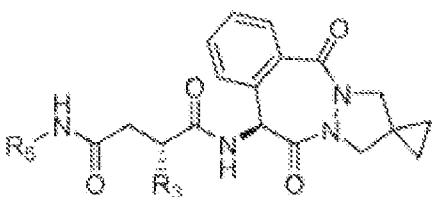
[0094] **Realización 32.** El compuesto de la Realización 1 o de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIIA), Fórmula (IIIB), Fórmula (IIIC) o Fórmula (IIID):



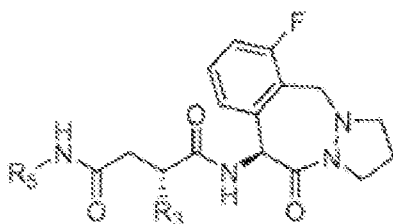
(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)



(IIID).

[0095] **Realización 33.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es H.

[0096] **Realización 34.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es alquilo C_1-C_6 .

[0097] **Realización 35.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

[0098] **Realización 36.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es haloalquilo C_1-C_6 .

[0099] **Realización 37.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_3 es CF_3 .

[0100] **Realización 38.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es alquilo C_1-C_6 -fenilo.

[0101] **Realización 39.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es $-CH_2$ -fenilo.

[0102] **Realización 40.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es cicloalquilo C_3-C_6 .

[0103] **Realización 41.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es ciclopropilo o ciclobutilo.

[0104] **Realización 42.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 .

[0105] **Realización 43.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable

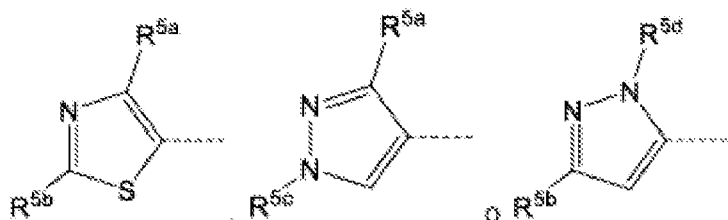
o un estereoisómero del mismo, en el que R_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

[0106] Realización 44. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_5 es un heteroarilo de 5 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido.

[0107] Realización 45. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_5 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- i) halógeno;
- ii) amino;
- iii) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;
- iv) cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$;
- v) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o fenilo;
- vi) haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- vii) $-\text{NHC}(=\text{O})$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- viii) $-\text{NHC}(=\text{O})$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- ix) $-\text{NHC}(=\text{O})$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
- x) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xi) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
- xiii) $-\text{NHC}(=\text{O})$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xiv) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xv) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- xviii) un heterociclocilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, $-\text{C}(=\text{O})$ alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$ o $-\text{C}(=\text{O})$ cicloalquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$; y
- xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$ y un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y
- xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$ y un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

[0108] Realización 46. Los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R_5 es:



donde

R^{5a} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o halógeno;
 R^{5b} es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ fenilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de anillos de 5 o 6 miembros; en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; y en los que heterociclociclo está opcionalmente sustituido con oxo, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -

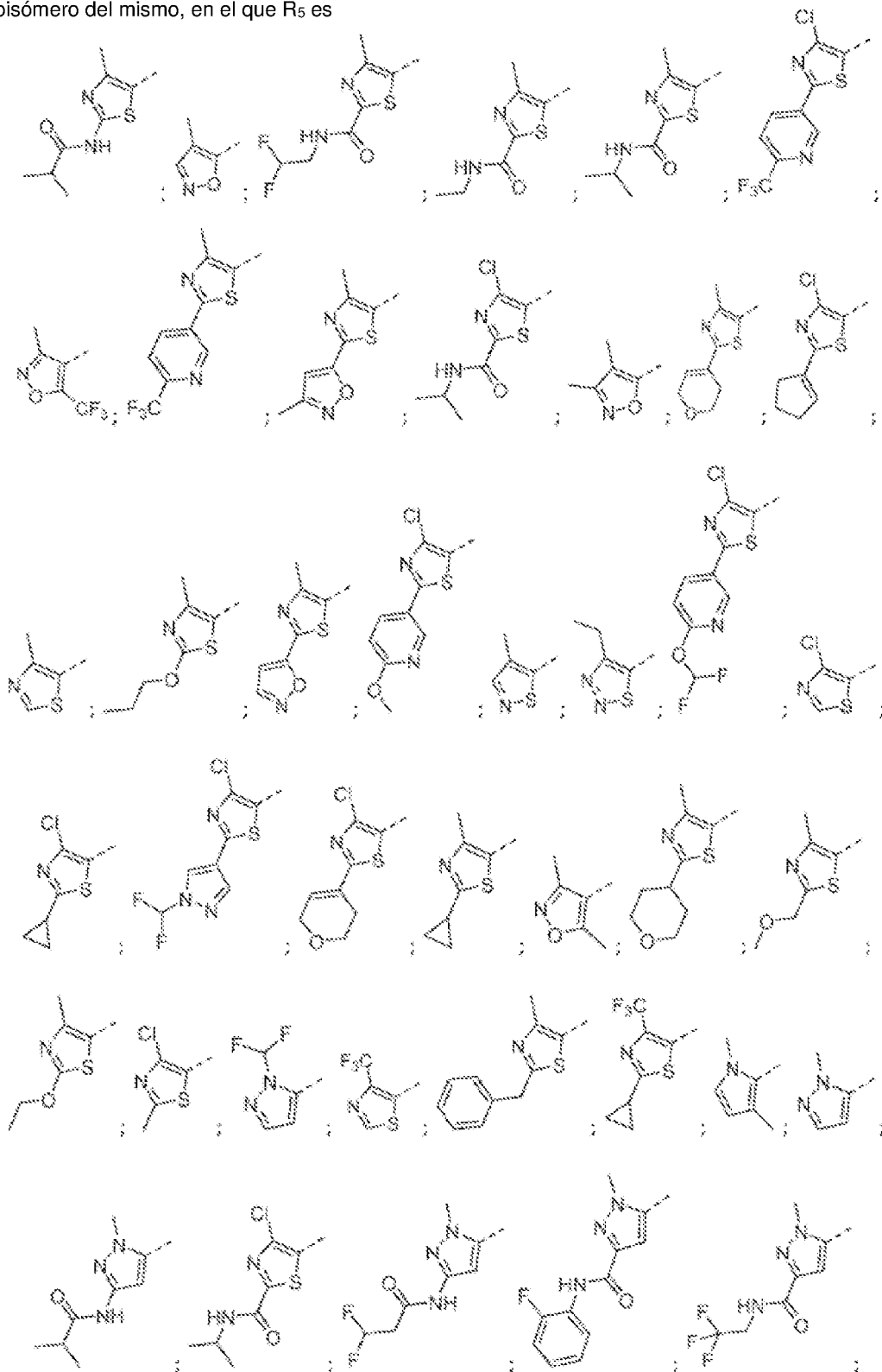
alquiloC₁-C₆ o -C(O)O-cicloalquiloC₃-C₆; y en los que -C(O)NHfenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloC₁-C₆;

R^{5c} es un heteroarilo en anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

y

R^{5d} es alquiloC₁-C₆ o haloalquiloC₁-C₆.

[0109] Realización 47. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R₅ es



5

10

15

20

25

30

35

40

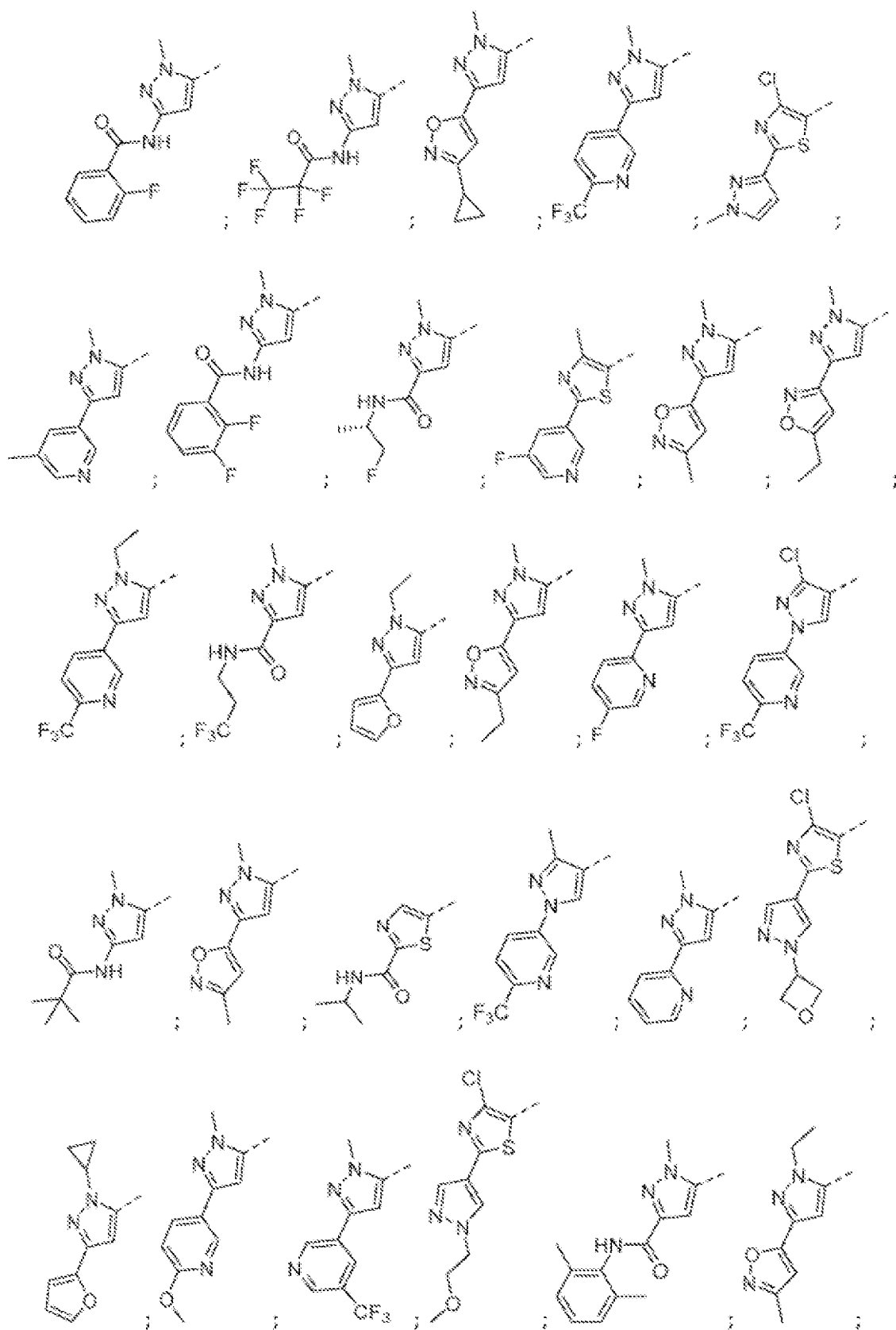
45

50

55

60

65





5

10

15

20

25

30

35

40

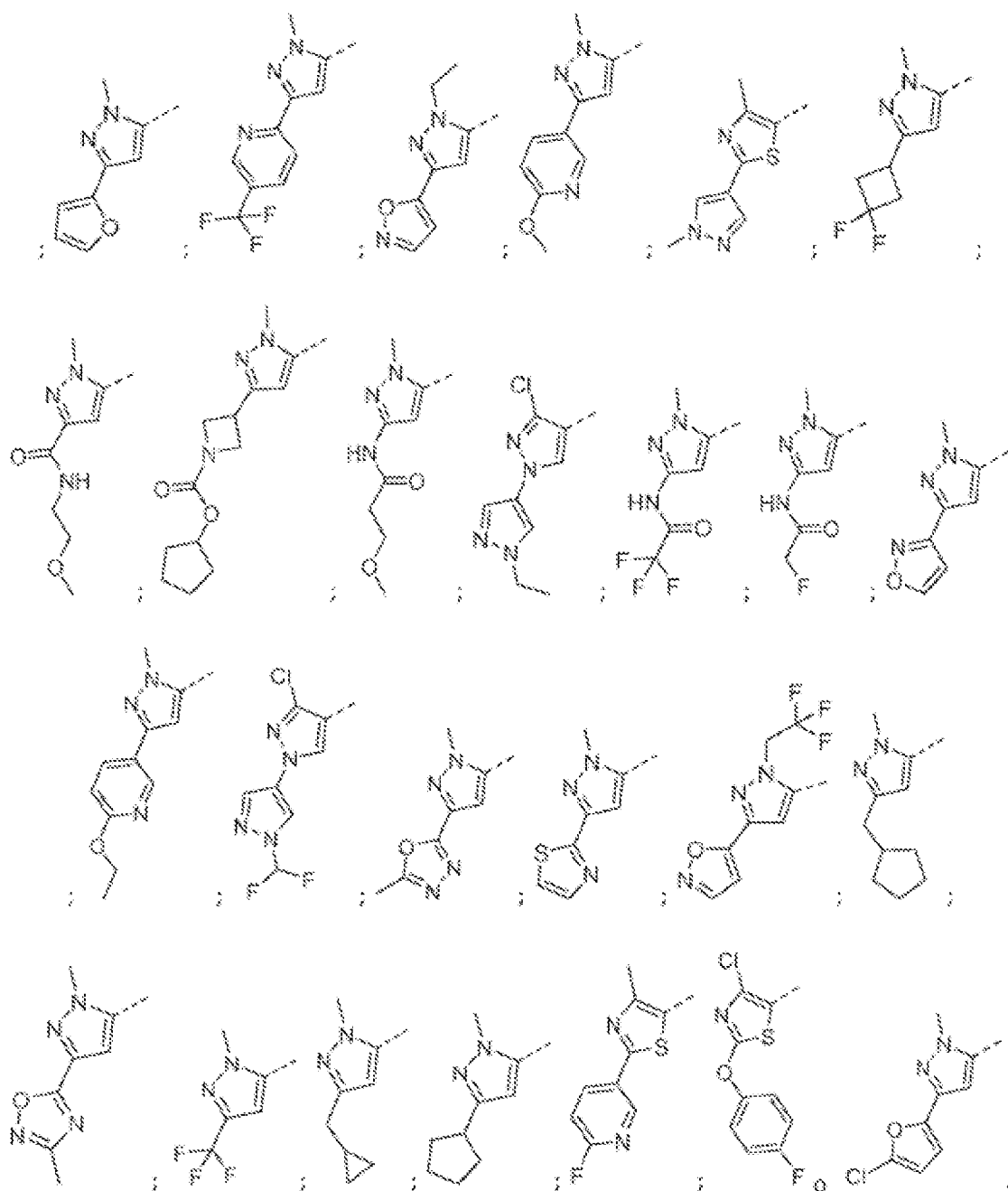
45

50

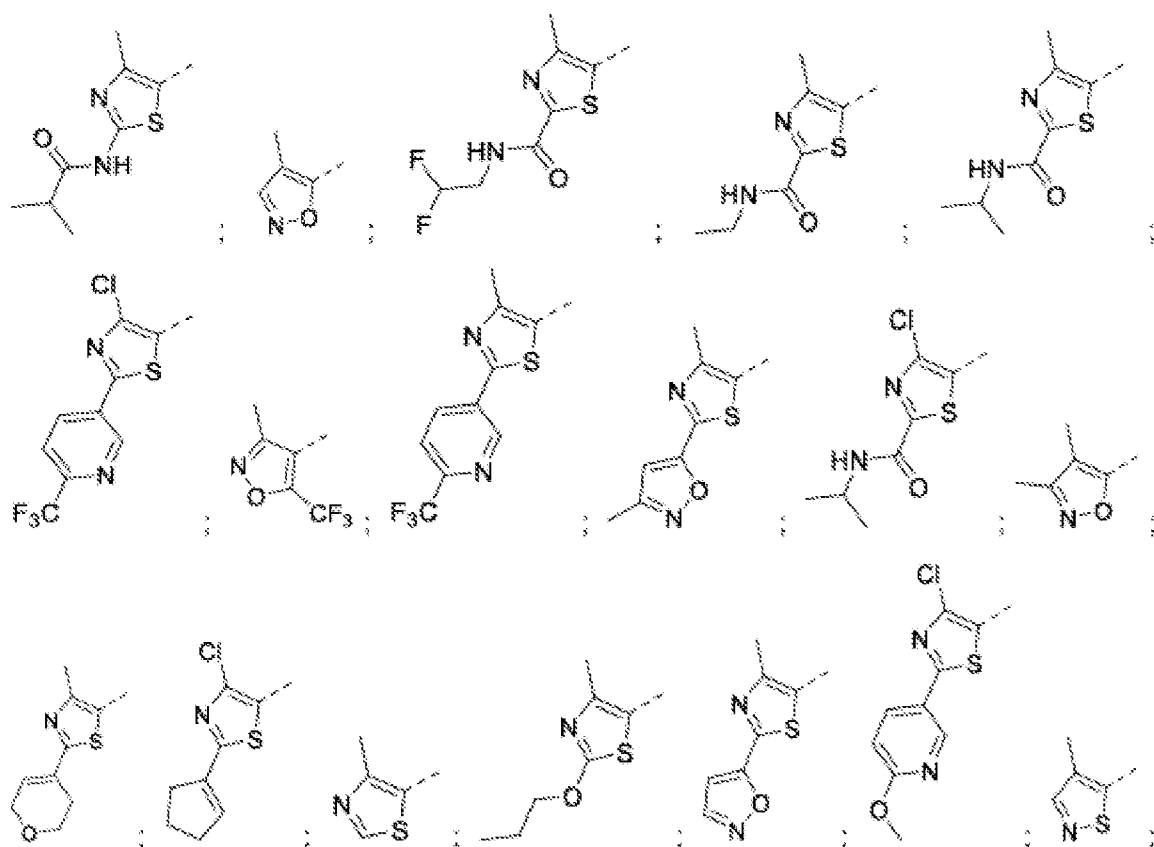
55

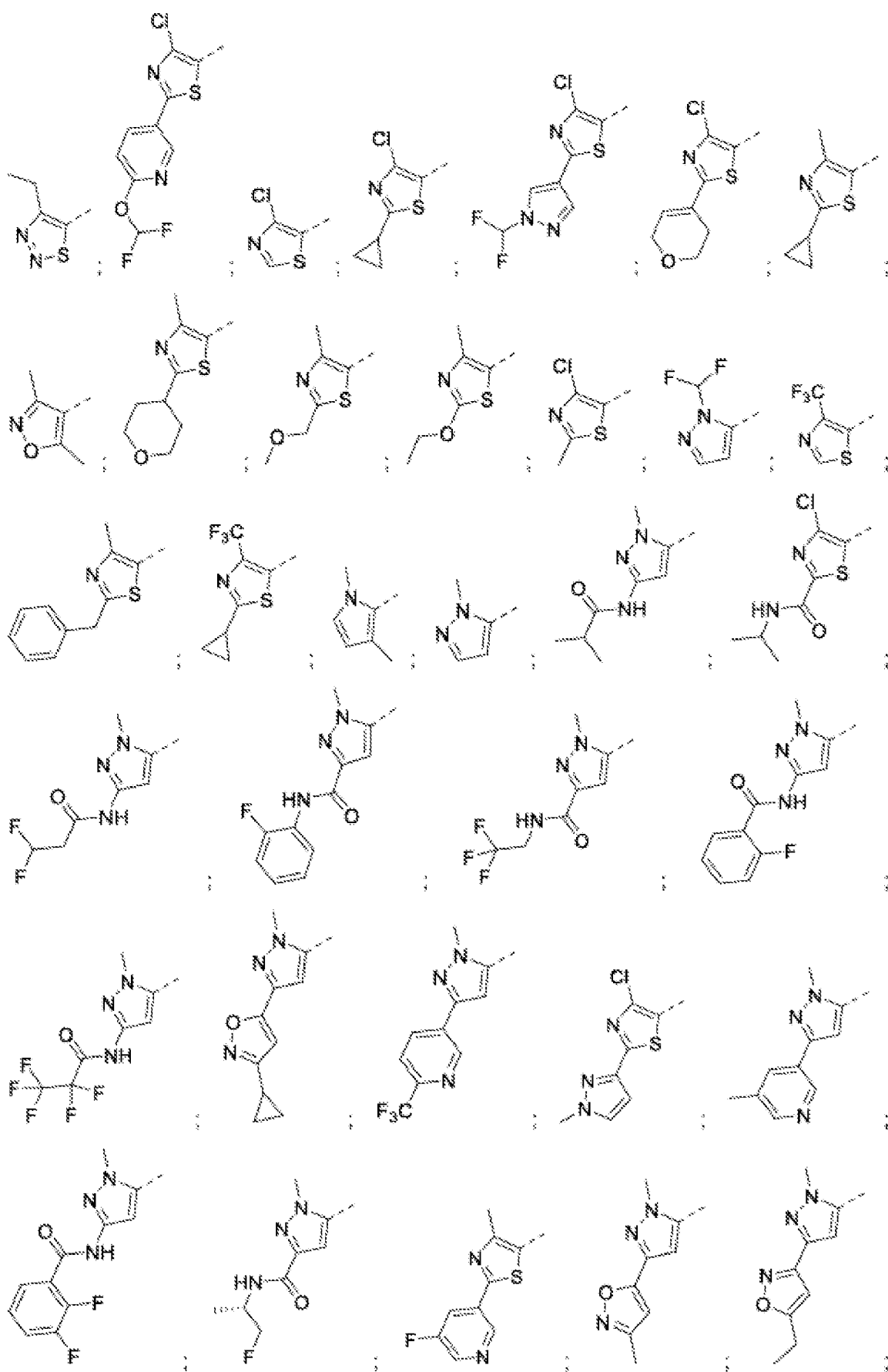
60

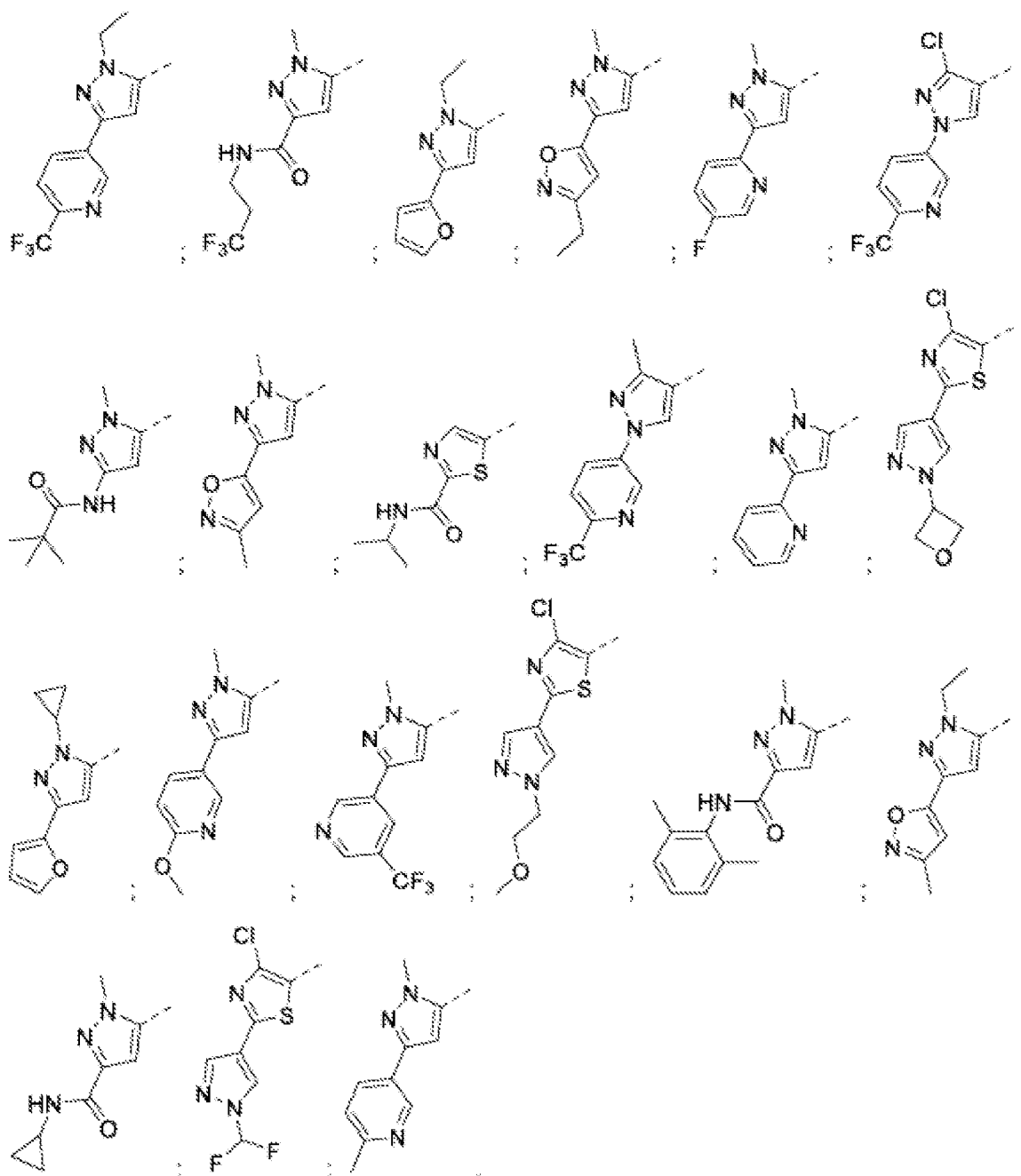
65



[0110] **Realización 48.** El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R_5 es,







[0111] Realización 49. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que el compuesto es

$N^2,4$ -dimetil- N^5 -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-
trifluoropropil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida;
2-isobutiramido-4-metil- N -((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
2-isobutiramido-4-metil- N -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
 N^2 -(2,2-difluoroetil)-4-metil- N^6 -((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -
benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 N^6 -((R)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
il)amino)propil)- N^2 -(2,2-difluoroetil)-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida;
 N^2 -etil-4-metil- N^6 -((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-

a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-(2,2-difluoroetil)-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 5 il)amino)propil)-*N*⁶,4-dimetiltiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-etil-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶,4-dimetil-*N*⁶-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 10 il)amino)propil)-*N*⁶-etil-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶,4-dimetil-*N*⁶-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-isopropil-4-metil-*N*⁶-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 15 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-etil-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 20 3-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-isopropil-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 25 il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-(2,2-difluoroetil)-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-
 benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 30 4-cloro-*N*⁶-isopropil-*N*⁶-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)amino)propil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-isopropil-4-metil-*N*⁶-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 35 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 3,4-dimetil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)isoxazol-5-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 40 *N*⁶-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)amino)propil)-*N*⁶-isopropil-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-
 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 45 il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-2-propoxitiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-
 ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 50 2-(isoxazol-5-il)-4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-
 10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 3,4-dimetil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)pentil)isoxazol-5-carboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 55 il)carbamoil)butil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-
 4-metilisotiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-
 10-il)carbamoil)butil)-4-etil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 60 4-cloro-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-
 benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-
 trifluoropropil)-4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-
 65 il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-

il)carbamoil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-ciclopropil-3-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)-3-oxopropil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-4-metoxi-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-ciclopropil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-metil-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-trifluoropropil)-3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)isoxazol-5-carboxamida;
 2-(metoximetil)-4-metil-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-etoxi-4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-ciclopropil-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-3-(((*S*)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)-3-oxopropil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-3-(((*S*)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)-3-oxopropil)-2-metiltiazol-5-carboxamida;
 1-(difluorometil)-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida;
 2-bencil-4-metil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-*n*-((*r*)-2-(((*s*)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida;
 1,3-dimetil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 1-metil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 (*R*)-*N*⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*S*)-2-ciclobutil-*N*⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(4-cloro-2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(2-(isopropilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*S*)-2-ciclopropil-*N*⁴-(3-(isopropilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-2-metil-*N*⁴-(1-metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(3-(2-fluorobenzamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-2-metil-*N*⁴-(1-metil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)-1*H*-pirazol-5-il)-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-2-metil-*N*⁴-(1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-il)-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (*R*)-*N*⁴-(4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-

benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(2,3-difluorobenzamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-N⁴-(3-(isopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(3-(((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(5-etilisoxazol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclobutil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-etil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-etil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(3-etilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-pivalamido-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-ciclopropil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-N⁴-(3-(((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-etil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(ciclopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida;
 (S)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida;

(S)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 5 (R)-N⁴-(3-((2-fluorophenil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-((2,6-dimetilphenil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida
 10 (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-2-metil-3-(7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-3-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 15 (R)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-3-(7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanamida;
 (R)-3-(4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 20 (R)-3-(6-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 25 (R)-N-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanamida,
 o
 (R)-2-((5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)pentanamida.

[0112] Dependiendo de la elección de los materiales y procedimientos de partida, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

[0113] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluye en particular "sales farmacéuticamente aceptables". Los términos "sal farmacéuticamente aceptable" o "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utilizan aquí, se refieren a una sal o sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0114] Pueden formarse sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos o inorgánicos usados para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido carbónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido cáprico, clorotefilinato, ácido cítrico, ácido etanedisulfónico, ácido fumárico, ácido D-glicero-D-gulo-heptónico, ácido galactárico, ácido galactárico/múico, ácido glucéptico, ácido glucoheptonoico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutamático, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido hidroyódico, ácido isetionico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laurilsulfúrico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesílico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftóico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octadecanoico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido poligalacturónico, ácido propiónico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfosalicílico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifenilacético.

[0115] Las formas salinas de los compuestos de la presente invención pueden convertirse en los compuestos libres mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

[0116] Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/hidrobromuro, sulfonato de alcanfor, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloreuro, clorotefilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato,

glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y xinafoato.

[0117] Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases orgánicas utilizadas para formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminas primarias, secundarias y *terciarias*, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Algunas aminas orgánicas son la isopropilamina, la benzatina, el colinato, la dietanolamina, la dietilamina, la lisina, la meglumina, la piperazina y la trometamina. Las bases inorgánicas utilizadas para formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

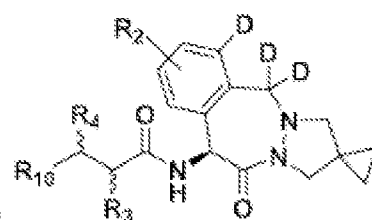
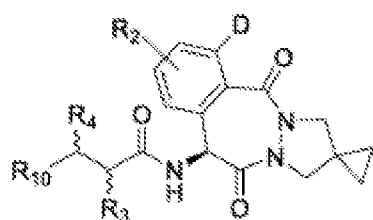
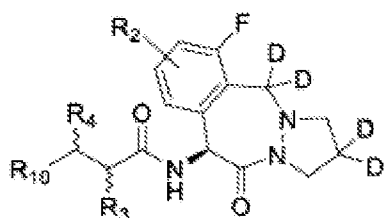
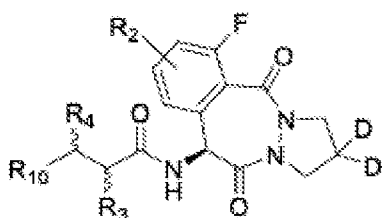
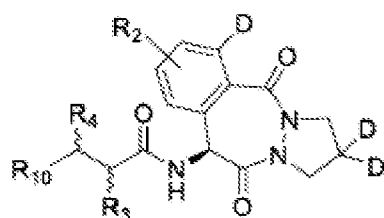
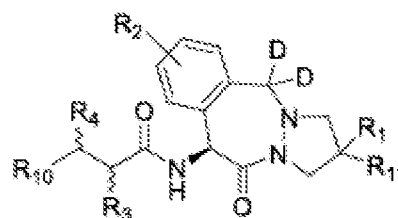
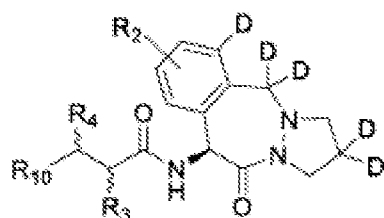
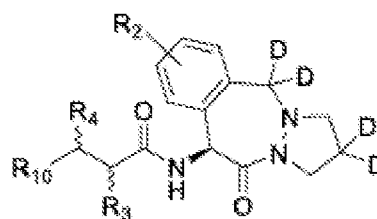
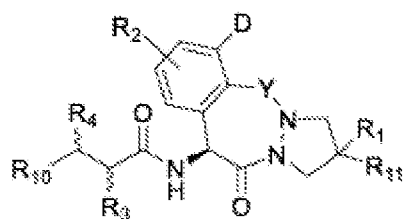
[0118] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones suelen llevarse a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, siempre que sea factible.

[0119] Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

[0120] Además, la incorporación de ciertos isótopos, en particular el deuterio (es decir, ^2H o D) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora del índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza aquí, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que se ha descrito para el deuterio.

[0121] Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados, incluyendo, por ejemplo, isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan, utilizando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente).

[0122] A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma deuterada como se muestra a continuación:



[0123] Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

[0124] Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de la invención con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales así formados. Entre los formadores de co-cristales adecuados se incluyen los descritos en el documento WO2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención. Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas disolventes son las comúnmente utilizadas en el arte farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

[0125] Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

[0126] Por consiguiente, tal como se utiliza en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

[0127] Las mezclas de estereoisómeros resultantes pueden separarse en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoyl tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, p. ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Procesos de fabricación de los compuestos de la invención

[0128] En el presente documento se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino o carboxilo, cuando éstos se deseen en el producto final, pueden protegerse para evitar su participación no deseada en las reacciones. Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente extraíble que no es un constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en obras de referencia estándar, como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999.

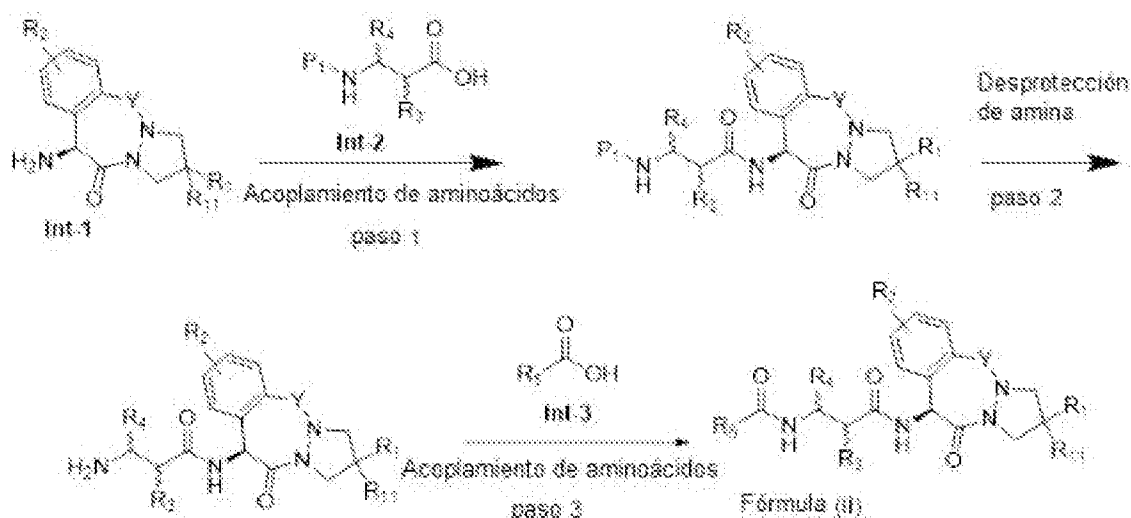
[0129] Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o del lenguaje ejemplar (por ejemplo, "como") que se proporciona en el presente documento tiene como única finalidad iluminar mejor la invención y no supone una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Métodos de síntesis de los compuestos de la invención

[0130] Los agentes de la invención pueden prepararse mediante una secuencia de reacción mostrada en los esquemas de reacción de la parte experimental (véase a continuación).

[0131] Típicamente, los compuestos de la invención pueden prepararse según los Esquemas 1-4 proporcionados infra. Los compuestos de la presente invención se fabricaron mediante los procedimientos descritos en el presente documento y como se ilustra en los Ejemplos. La combinación de varios bloques de construcción e intermedios descritos aquí puede aplicarse para producir compuestos de la invención. En los Esquemas 1 a 4 se ilustran ejemplos no limitativos de esquemas sintéticos utilizados para hacer compuestos de la presente invención. Encontrará más información en la sección de ejemplos.

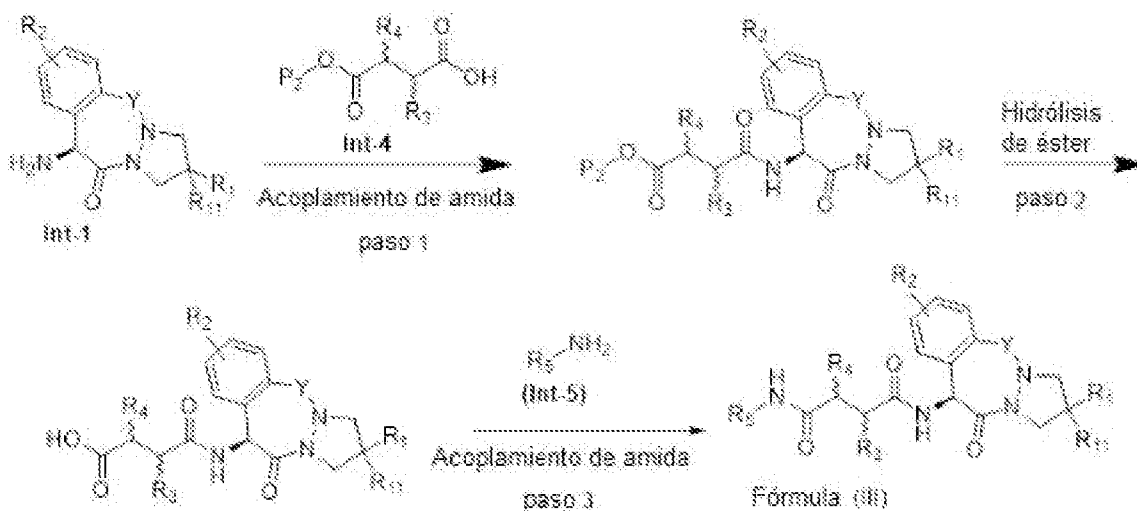
[0132] Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1.

Puede conseguirse una amida de Int-1 con los correspondientes β -aminoácidos N-protectados (Int-2) utilizando diversos reactivos o condiciones de acoplamiento (E. Valeur, M. Bradley, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 606-631; A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602). Tras eliminar el grupo protector (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999) tales como Boc o Cbz en las amidas formadas, la amina intermedia liberada puede acoplarse con diversos bloques de construcción ácidos (Int-3) para proporcionar los compuestos finales de Fórmula (II).

[0133] De forma similar, los compuestos de Fórmula (III) pueden prepararse como se indica en el Esquema 2.

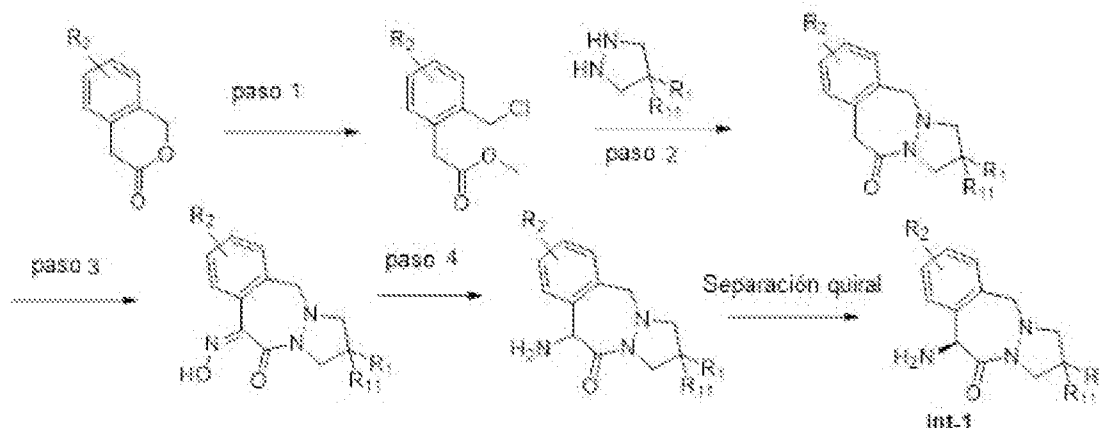


Esquema 2

De forma similar a la preparación de los compuestos de Fórmula (II), los compuestos de Fórmula (III) pueden obtenerse por acoplamiento amida entre aminas (Int-1), pero en este caso se utilizan diversos succinatos mono-protectados (Int-4) como socios ácidos. Los succinatos quirales intermedios (Int-4) pueden prepararse en forma enantiopura por diversos métodos, incluida la hidrogenación asimétrica de ácidos acrílicos α -sustituidos utilizando catalizadores quirales (por ejemplo, P. M. Donate, D. Frederico, R. daSilva, M. G. Constantino, G. Del Ponte, P. S. Bonatto, Tetrahedron:Asymmetry 2003, 14, 3253-3256) o por el método de Evans utilizando oxazolidina quiral auxiliar (D. A. Evans, L. D. Wu, J. J. M. Wiener, J. S. Johnson, D. H. B. Ripin, J. S. Tedrow, J. Org. Chem. 1999, 64, 6411-6417). Alternativamente, estos ácidos quirales pueden prepararse también por resolución quiral (J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 5-26) utilizando aminas o enzimas quirales, mediante resolución cinética dinámica o separación quiral utilizando métodos de cromatografía quiral preparativa. A continuación, los intermedios amida-éster formados se someten a hidrólisis éster y los intermedios ácidos obtenidos pueden acoplarse con aminas alifáticas o aromáticas para

proporcionar los productos finales de Fórmula (III).

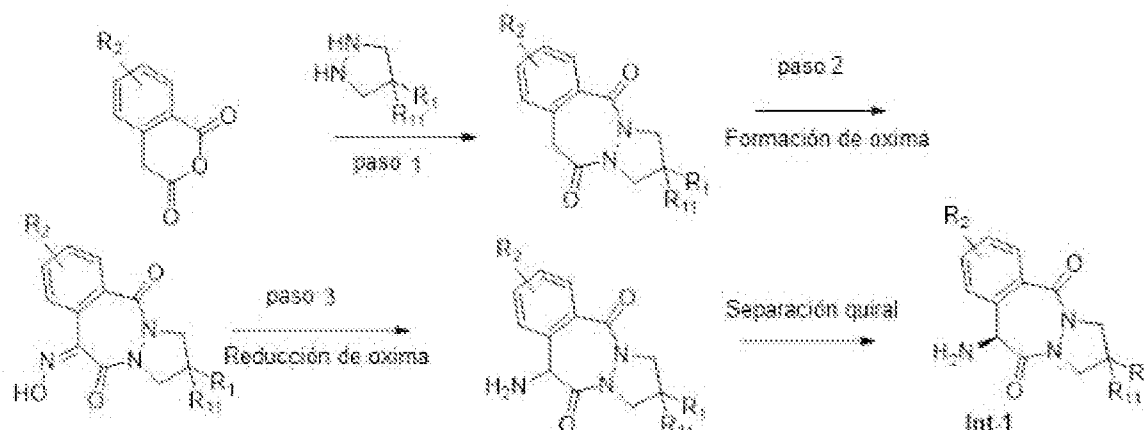
[0134] Los intermedios de amina quirales requeridos Int-1 en los que Y es CH₂ pueden prepararse como se indica en el Esquema 3.



Esquema 3

El núcleo tricíclico se prepara por ciclización de 2-(2-(halometil)fenil)acetatos (preparados a partir de las isocroman-3-onas correspondientes - D. J. Ritchie, H. S. R. McCann, M. C. H. Standen, R. V. H. Jones, US6048998, 2000; CAN128:75194) con pirazolidinas (E. E. Boros, F. Bouvier, S. Randhawa, M. H. Rabinowitz, J. Heterocycl. Chem. 2001, 38, 613-616). La amina primaria necesaria puede introducirse en estos compuestos de varias maneras. Tales moléculas pueden transformarse en α -bromo-derivados que experimentan una sustitución nucleofílica con una azida que, a continuación, puede reducirse a la amina primaria (por ejemplo, ZHANG, Xuging; WALL, Mark; SUI, Zhihua WO2015/160772, 2015, A1). Otra posibilidad para introducir la azida es emplear una secuencia de un solo paso utilizando la azidación del enolato correspondiente con 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil azida (p. ej. C. V. C. Prasad et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4006-4011) o una azidación catalizada por cobre (S.-E. Suh, S.-J. Chen, M. Mandal, I. A. Guzei, C. J. Cramer, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 11388-11393). Alternativamente, como se muestra en el esquema 3, la amina también puede introducirse mediante la formación de una oxima y su reducción (F. Hoffmann-Emery, R. Jakob-Roetne, A. Flohr, F. Bliss, R. Reents, Tet. Lett. 2009, 50, 6380-6382). La amina enantioméricamente pura puede obtenerse bien por resolución quiral, bien por formación de mezcla diastereomérica separable y escindible (F. Hoffmann-Emery, R. Jakob-Roetne, A. Flohr, F. Bliss, R. Reents, Tet. Lett. 2009, 50, 6380-6382) o método de cromatografía quiral preparativa.

[0135] El intermedio 1 (Int-1) en el que Y es C(O) puede prepararse según el esquema 4:



Esquema 4

Los oxotriciclos pueden hacerse de forma análoga a la síntesis de triciclos descrita en el Esquema 3 si se utilizan isocromano-1,3-dionas en lugar de 2-(2-(halometil)fenil)acetatos en la ciclización con pirazolidinas. Alternativamente, el Int-1 del esquema 3 puede oxidarse con RuO₂ (A. G. Schultz, T. J. Guzi, E. Larsson, R. Rahm, K. Thakkar, J. M. Bidlack, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7795-7804) para proporcionar directamente el Int-1 en el que Y es C(O). La separación quiral también puede realizarse como se describe en el Esquema 3

Administración y composiciones farmacéuticas

[0136] Para los usos terapéuticos de los compuestos de la presente invención, dichos compuestos se administran solos o como parte de una composición farmacéutica. En consecuencia, en otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención, o farmacéuticamente aceptable sal o estereoisómero de la misma, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, como los descritos en el presente documento. La composición farmacéutica puede formularse para determinadas vías de administración, como la administración oral, la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y la administración rectal. La administración tópica también puede referirse a la inhalación o a la aplicación intranasal. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención puede formularse para administración intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

[0137] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

[0138] Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal magnésica o cálcica y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, *p. ej.*, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

[0139] Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la presente invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan según cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con soportes/excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos portadores/excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0140] Las composiciones parenterales (por ejemplo, formulación intravenosa (IV)) son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas. Las composiciones parenterales pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias de valor terapéutico. Las composiciones se preparan generalmente según métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor del 0,1-75%, o contienen alrededor del 1-50%, del ingrediente activo.

[0141] El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica del mismo para su uso en un sujeto (por ejemplo, humano) se administra típicamente por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica inferior o igual a unos 100 mg/kg. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión, la dosis puede depender de la velocidad de infusión a la que se administre una formulación iv. En general, la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición

farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando.

[0142] Las propiedades de dosificación arriba citadas son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, *p. ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, *p. ej.*, como suspensión o en solución acuosa.

[0143] Ciertos aspectos y ejemplos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan en el siguiente listado de realizaciones enumeradas. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

[0144] **Realización 50.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[0145] **Realización 51.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Realización 49, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[0146] **Realización 52.** La composición farmacéutica de la Realización 50 o la Realización 51 que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Farmacología y Utilidad

[0147] Los compuestos de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, inhibición de los niveles celulares de Sppl2a, como indican las pruebas *in vitro* aquí proporcionadas, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

[0148] Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser generalmente útiles en el tratamiento de una indicación que implique por ejemplo células que expresan un alto nivel de CD74 y/o células implicadas en la presentación de antígeno dependiente de clase II. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos autoinmunes. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención del pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, la enfermedad de Sjogren, el lupus eritematoso sistémico (SLE), la artritis reumatoide (RA), la miastenia gravis, la tiroiditis de Hashimoto, la púrpura trombocitopénica, la miocarditis, la dermatitis atópica, el síndrome de Goodpasture, la esclerosis múltiple (MS) o la diabetes de tipo I.

[0149] Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención del rechazo en procedimientos de trasplante clínico/quirúrgico de órganos sólidos, tejidos o poblaciones celulares tales como células madre. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles para tratar y/o prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), tanto aguda como crónica, asociada al trasplante de órganos sólidos, tejidos o poblaciones celulares. Los compuestos de la invención podrían utilizarse además profilácticamente, por ejemplo como terapia de inducción, para preparar al huésped antes del trasplante de órganos sólidos, tejidos o poblaciones celulares; o los compuestos de la invención podrían utilizarse además terapéuticamente después del trasplante de órganos sólidos, tejidos o poblaciones celulares. Ejemplos no limitantes de trasplantes son el trasplante renal, el trasplante cardíaco (agudo o crónico) y el trasplante óseo estrecho. Además, los compuestos de esta invención podrían ser útiles en el tratamiento de un donante antes de la donación de órganos, tejidos o células.

[0150] Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de linfomas, en particular los que surgen de células B modificadas que expresan altos niveles de CD74, como el linfoma no Hodgkin (LNH), el linfoma de Burkitt (BL) y el mieloma múltiple (MM).

[0151] Ciertos aspectos y ejemplos del uso de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan en el siguiente listado de realizaciones enumeradas. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención. Los métodos de tratar en las realizaciones enumeradas siguientes deben ser entendidos como los compuestos de la invención para el uso en estos métodos de tratar. Además, debe entenderse que la enfermedad o trastorno a tratar se limita a las enfermedades y trastornos enumerados en las reivindicaciones anexas.

[0152] **Realización 53.** Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a), en el que el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0153] **Realización 54.** Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la péptido señal

peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a), en el que el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable.

5 **[0154] Realización 55.** Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a).

10 **[0155] Realización 56.** Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a).

15 **[0156] Realización 57.** Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la péptido señal peptidasa como proteasa 2a (Sppl2a).

[0157] Realización 58. Un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0158] Realización 59.** Un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que la necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0159] Realización 60.** Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

[0160] Realización 61. Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

30 **[0161] Realización 62.** Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

35 **[0162] Realización 63.** El método de cualquiera de las realizaciones 53, 54, 58 o 59, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 55, 56, 60 o 61, o el compuesto para el uso de las realizaciones 57 o 62, en el que la enfermedad autoinmune es la enfermedad de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (MS), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes de tipo I.

40 **[0163] Realización 64.** El método de cualquiera de las realizaciones 53, 54, 58 o 59, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 55, 56, 60 o 61, o el compuesto para el uso de las realizaciones 57 o 62, en el que la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Sjogren, artritis reumatoide sistémica (RA), nefritis lúpica o esclerosis sistémica.

45 **[0164] Realización 65.** El método de cualquiera de las realizaciones 53, 54, 58 o 59, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 55, 56, 60 o 61, o el compuesto para el uso de las realizaciones 57 o 62, en el que la enfermedad autoinmune es la esclerosis múltiple (MS).

50 **[0165] Realización 66.** Un método para tratar una enfermedad asociada con la expresión de niveles elevados de CD74 en células B en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0166] Realización 67.** Un método para tratar una enfermedad asociada con la expresión de niveles elevados de CD74 en células B en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0167] Realización 68. Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión de altos niveles de CD74 en células B en un sujeto.

60 **[0168] Realización 69.** Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión de altos niveles de CD74 en células B en un sujeto.

65 **[0169] Realización 70.** Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión de altos niveles de CD74 en

células B en un sujeto.

[0170] Realización 71. El método de cualquiera de las realizaciones 66 o 67, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 68 o 69, o el compuesto para el uso de la realización 70, en el que el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de Burkitt (BL) y mieloma múltiple (MM).

[0171] Realización 72. Un método para tratar un linfoma de células B en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0172] Realización 73. Un método para tratar un linfoma de células B en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0173] Realización 74. Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un linfoma de células B.

[0174] Realización 75. Uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un linfoma de células B.

[0175] Realización 76. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un linfoma de células B.

[0176] Realización 77. El método de cualquiera de las realizaciones 72 o 73, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 74 o 75, o el compuesto para el uso de la realización 76, en el que el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de Burkitt (BL) y mieloma múltiple (MM).

[0177] Realización 78. Un método para tratar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en un sujeto tras un trasplante, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0178] Realización 79. Un método para tratar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en un sujeto tras un trasplante, en el que el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0179] Realización 80. Un método para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en un sujeto después del trasplante, en el que el método comprende administrar al sujeto antes del trasplante una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0180] Realización 81. Un método para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto después del trasplante, en el que el método comprende administrar al sujeto antes del trasplante un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0181] Realización 82. Usar un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49 para tratar la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto tras un trasplante, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0182] Realización 83. Usar un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49 en la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto tras un trasplante, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0183] Realización 84. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 49 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) en un sujeto tras un trasplante, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido, un tejido o una población celular.

[0184] Realización 85. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82 u 83, o el compuesto para el uso de la realización 84, en el que el trasplante es el trasplante de un órgano sólido.

[0185] Realización 86. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82 u 83, o el compuesto para el uso de la realización 84, en el que el trasplante es un trasplante de médula ósea.

[0186] Realización 87. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82 u 83, o el compuesto para el uso de la realización 84, en el que el trasplante es un trasplante de células madre.

[0187] Realización 88. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82 u 83, o el compuesto para el uso de la realización 84, en el que el trasplante es un trasplante de células madre hematopoyéticas.

[0188] Realización 89. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82 u 83, o el compuesto para el uso de la realización 84, en el que el trasplante es el trasplante de un tejido.

[0189] Realización 90. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81 u 85 a 89, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82, 83 u 85 a 89, o el compuesto para el uso de la realización 84 a 89, en el que la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una enfermedad aguda de injerto contra huésped.

[0190] Realización 91. El método de cualquiera de las realizaciones 78 a 81 u 85 a 89, el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 82, 83 u 85 a 89, o el compuesto para el uso de la realización 84 a 89, en el que la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

Terapia Combinada

[0191] En ciertos casos, puede ser ventajoso administrar un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente invención.

[0192] Los compuestos de la invención pueden administrarse como único principio activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios, en regímenes inmunomoduladores o en terapia de inducción para prevenir la GvHD y el rechazo de trasplantes. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación, por ejemplo, con ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos o derivados inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, Isa tx247, FK-506, sirolimus o everolimus; con corticosteroides, por ejemplo prednisona; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; sales de oro; sulfasalazina, antimaláricos; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-deoxispergualina; con un agonista de los receptores de S1P, p. ej., FTY720 o un analgésico, p. ej., FK-506.p. ej. FTY720 o un análogo del mismo; con anticuerpos monoclonales inmunosupresores, p. ej. anticuerpos monoclonales contra receptores leucocitarios, p. ej. MHC, u otros compuestos inmunomoduladores, p. ej. CTLA4Ig.

[0193] Un compuesto de fórmula I también puede utilizarse en combinación con otros agentes antiproliferativos. Dichos agentes antiproliferativos incluyen, entre otros, inhibidores de la aromataasa, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos de los microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la COX-2 inhibidores de la MMP, inhibidores de la mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad de la proteína cinasa y otros compuestos antiangiogénicos, agonistas de la gonadorelina, antiandrógenos, bengamidas, bifosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL).

EJEMPLOS

[0194] Los compuestos de la presente invención pueden producirse como se muestra en los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se indican en grados Celsius. Si no se indica lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre unos 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR. Las abreviaturas utilizadas son las habituales en la técnica.

[0195] Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la materia o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica como se describe en el presente documento.

[0196] A efectos ilustrativos, los esquemas de reacción generales aquí descritos proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de cada uno de los pasos de la reacción, véase la sección Ejemplos. Aunque en los esquemas se representan y comentan a continuación materiales de partida y reactivos específicos, pueden sustituirse fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos

preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse aún más a la luz de esta divulgación utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Abreviaturas:

5	[0197]	
	ACN	acetonitrilo
	abs	absoluto
10	AcOH	ácido acético
	aq.	acuoso
	br. s	singlete ancho
	Boc ₂ O	bicarbonato de di-terc-butilo
	BuLi	<i>n</i> -Butil litio
15	CaCO ₃	carbonato cálcico
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	CO	monóxido de carbono
	COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxi)-dimetilamino-morfolinocarbenio
	CuBr	bromuro de cobre(I)
20	CuCl	cloruro de cobre(I)
	d	doblete
	DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
25	de	exceso diastereomérico
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DME	dimetoxietano
30	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	fosforazidato de bifenilo
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ee	exceso enantiomérico
35	Et ₃ N	triethylamina
	Et ₂ O	dietiléter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	Caudal	caudal
40	h	hora(s)
	Hex	hexano, mezcla de isómeros
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfonato
	HBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
45	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
	HV	Alto Vacío
	0,1% IPA	alcohol isopropílico
	i-PrOH	isopropanol
	KHMDS	hexametildisilazano de potasio
50	KHSO ₄	hidrogensulfato potásico
	L	litro(s)
	LCMS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamina de litio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
55	LiHMDS	hexametildisilazano de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar (mol/L)
	Me	metilo
	Mel	yoduro de metilo
60	MeOH	metanol
	MnO ₂	dióxido de manganeso
	MsCl	cloruro de mesilo
	45 min	minuto(s)
	mL	mililitros
65	mm	milímetro
	MHz	megaHertz

	MS	Espectrometría de Masas
	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
	µm	micrómetro
	NaBH ₄	borohidruro sódico
5	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
	NaCl	cloruro sódico
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaHMDS	hexametildisilazano sódico
10	NaI	yoduro sódico
	NaOAc	acetato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
15	NBS	N-Bromo succinimida
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro amónico
	Ni	Níquel
	NMM	4-metilmorfolina
20	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
	o/n	durante la noche
	Pd/C	paladio sobre carbón
	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloro diclorometano de paladio(II)
	PhMe	tolueno
25	Prep	Preparativo
	PyBOP	(benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio-Hexafluorofosfato
	q	Cuarteto
	rt	temperatura ambiente
	t _R	tiempo de retención
30	s	singleto
	sat.	saturado
	scCO ₂	dióxido de carbono supercrítico
	SEM-Cl	cloruro de 2-(Trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
35	t	tripleto
	T3P	anhídrido 1-propanofosfónico
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TLC	cromatografía en capa fina
	TMSCl	cloruro de trimetilsililo
	TMSCN	trimetilsilanocarbonitrilo
	TOTU	tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TsOH	ácido para-tolueno sulfónico
45	UPLC	cromatografía líquida de ultra alta resolución

Marcas registradas**[0198]**

50	Celite =	Celite® (The Celite Corporation) = ayuda filtrante basada en tierra de diatomeas
55	Cartucho de PL Tiol =	Stratosphere® SPE, PL-Thiol MP SPE+, 500 mg por tubo de 6 mL, 1,5 mmol (nominal)
	NH ₂ Isolute	(= Isolute® NH ₂ , Isolute® está registrado para Argonaut Technologies, Inc.) = intercambio iónico con grupos amino basado en gel de sílice
60	Nucleosil	= Nucleosil®, marca registrada de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales de HPLC
65	Membrana de PTFE	= Chromafil O-45/15MS Politetrafluoroetileno MachereyNagel)

[0199] Las temperaturas se miden en grados Celsius. Salvo indicación contraria, las reacciones tienen lugar a rt.

Separador de fases: Biotage - Separador de fases Isolute (Nº de pieza: 120-1908-F para 70 mL y Pieza N.º: 120-1909-J para 150 mL)

Condiciones de TLC: Los valores R_f de TLC se miden en placas de TLC de 5 x 10 cm, gel de sílice F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Alemania.

Métodos Analíticos

Condiciones HPLC:

[0200]

Método a: Instrumento HPLC: Agilent serie 1100; Columna: Waters X-Bridge C18 2,5 µm 3*30 mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: ACN+0,1% TFA, Gradiente 10 a 98% B en 3 min, Caudal: 1,4 mL/min

Método b: Instrumento HPLC: Agilent serie 1100; Columna: Waters X-Bridge C18 2,5 µm 3*50 mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: ACN+0,1% TFA, Gradiente 10 a 98% B en 8,6 min, Caudal: 1,4 mL/min

Método c: Instrumento HPLC: Agilent serie 1200; Columna: Waters Eclipse XDB-C18 1,8 µm 2,1*30 mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: ACN+0,1% TFA, Gradiente 5 a 100% B en 3 min, Caudal: 1,4 mL/min

Método d: Instrumento HPLC: Agilent serie 1200; Waters X-Bridge C18, 2,5 µm, 3*30mm, Eluyente A: agua + 7,3 mM NH₄OH; B: ACN +7.3 mM NH₄OH. Gradiente 10 a 98% B en 8,6 min, Caudal: 1 mL/min

Condiciones HPLC:

[0201]

LCMS método a: Instrumento UPLC/MS: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1* 50 mm a 50°C, Eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: ACN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: 2 a 98 % B en 1,4 min, Caudal: 1,2 mL/min (2 min)

LCMS método b: Instrumento UPLC/MS: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1* 50 mm a 60°C, Eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: ACN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: 5 a 98 % B en 1,4 min, Caudal: 1 mL/min (2 min)

LCMS método c: HPLC-MS Agilent; columna: Ascentis Expresse 2,7 µm 2,1* 30 mm a 60°C, Eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: ACN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: 2 a 98 % B en 1,4 min, Caudal: 1 mL/min (2 min)

LCMS método d: Agilent LCMS : Waters SunFire C18, 2,5 µm, 3*30 mm, Eluyente A: agua + 0,1% HCOOH; B: ACN +0,1% HCOOH. Gradiente 10 a 98% B en 2,5 min, Caudal: 1,4 mL/min

LCMS método e: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm, 2,1 x 50 mm a 60 °C, Eluyente A: agua + 0,05% HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: MeCN + 0,04% HCOOH, Gradiente: 10 a 95% B en 1,5 min, Caudal: 1,0 mL/min

LCMS método f: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, a 60 °C, Eluyente A: agua + 0,05% HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: MeCN + 0,04% HCOOH, Gradiente: 5 a 98% B en 9,4 min mantener 0,4 min, Caudal: 0,8 mL/min

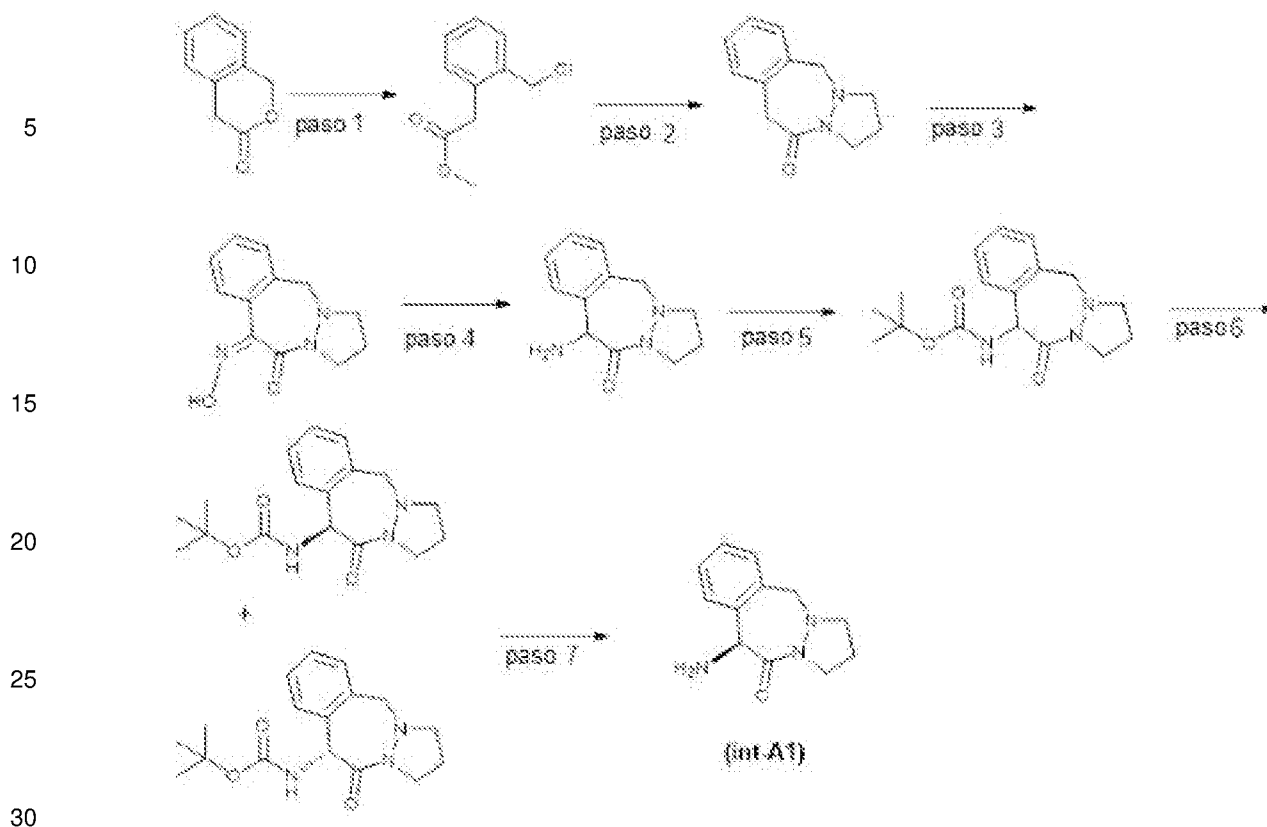
LCMS método g: Agilent LCMS; columna: Waters Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, a 60 °C, Eluyente A: H₂O + 0,05% TFA; B: MeCN + 0,035% TFA. Gradiente: 10 a 100% B en 1,35 min, Caudal: 0,9 mL/min.

Síntesis de Intermedios

Intermedios de Tipo A

Síntesis de (S)-10-amino-2,3,5,10-tetrahidro-1H,11H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11-ona (int-A1)

[0202]



[0203] Paso 1: Se añadió cloruro de tionilo (14,8 mL, 202 mmol) gota a gota a 0 °C a una suspensión de isocroman-3-ona (15 g, 101 mmol) en metanol (150 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el material bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 2-(clorometil)fenil)acetato de metilo. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ 7.44-7.47 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

35

[0204] Paso 2: Se añadió dihidrocloruro de pirazolidina (14,2 g, 98 mmol) a rt a una solución de 2-(2-(clorometil)fenil)acetato de metilo (19,4 g, 98 mmol) en DMF (500 mL) seguida de DIPEA (85 mL, 488 mmol), yoduro sódico (14,6 g, 98 mmol) y acetato sódico (32,0 g, 391 mmol). La suspensión se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el material bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% de acetato de etilo en tolueno) para dar 2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona. LCMS (método d) *m/z* 203,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,35 min. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ 7,14-7,26 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,19 (quin, *J* = 7,0 Hz, 2H).

40

45

[0205] Paso 3: A una solución de 2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona (14,0 g, 62 mmol) y nitrito de isopentilo (10,8 mL, 81 mmol) en THF (750 mL) se añadió gota a gota a 0 °C una solución de LiHMDS 1M en THF (93 mL, 93 mmol), y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10-90% acetato de etilo en tolueno con 0,1% Et₃N) para proporcionar una mezcla de (Z) y (E)-10-(hidroxiimino)-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona. LCMS (método d) *m/z* 232,0 [M+H]⁺, *t_R* = 0,90 & 1,06 min.

50

[0206] Paso 4: Se añadió polvo de cinc (10,9 g, 166 mmol) a rt a una solución de (Z) y (E)-10-(hidroxiimino)-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona (9,6 g, 42 mmol) en AcOH (300 mL) y una solución acuosa de HCl al 10% (300 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 10-amino-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

55

60

[0207] Paso 5: Se añadieron Boc₂O (9,0 g, 41 mmol) y Na₂CO₃ (13,0 g, 124 mmol) a rt a una solución de 10-amino-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11(1H)-ona (29,2 g, 41 mmol) en dioxano (400 mL) y agua (200 mL), y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se concentró y se trató con acetato de etilo y solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (0-80% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 11-oxo-1,2,3,5,10,11-hexahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-ilcarbamato de terc-butilo racémico.

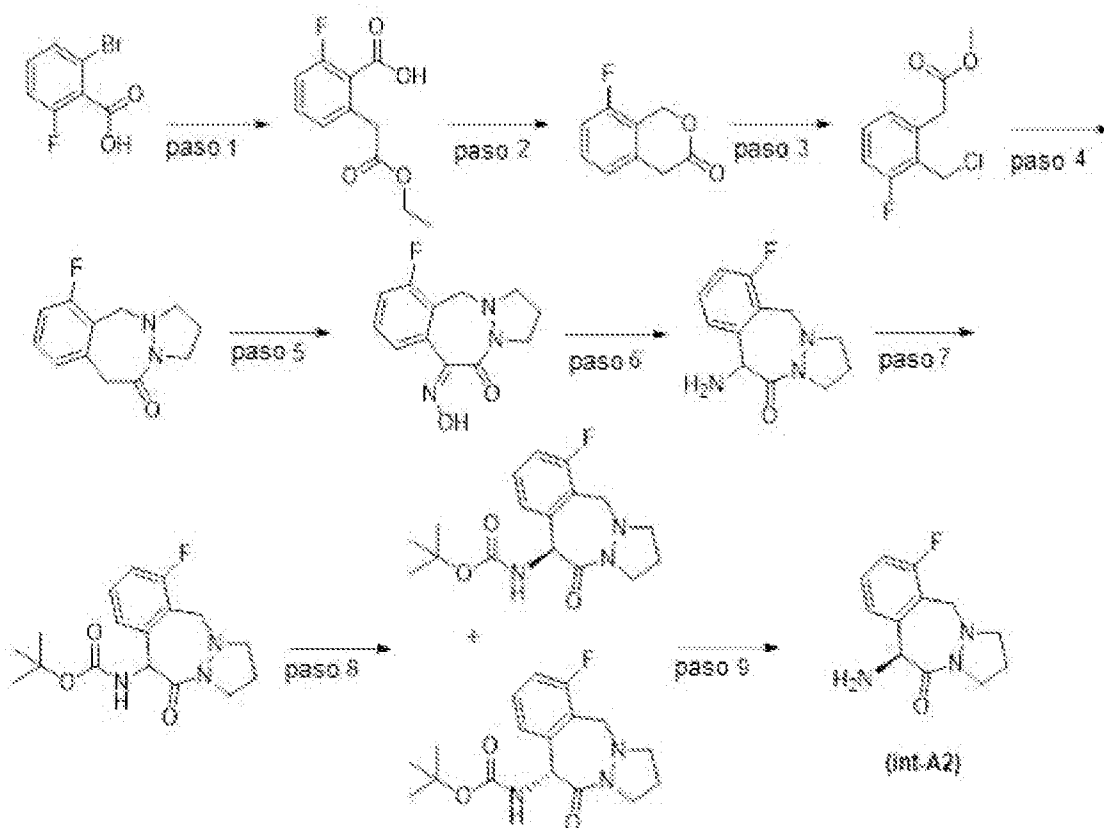
65

[0208] Paso 6 (separación quiral); Los dos enantiómeros del 11-oxo-1,2,3,5,10,11-hexahidrobencodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo se separaron por HPLC quiral (instrumento Thar SFC-200, fase móvil: scCO₂/EtOH 85:15, columna: Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm) para proporcionar (*S*)-(11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (exceso enantiomérico ≥ 99.5%) y (*R*)-(11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (exceso enantiomérico ≥ 99.5%). Datos analíticos del (*S*)-(11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo: LCMS (método b) *m/z* 318.3 [M+H]⁺, *t_R* = 1.03 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0209] Paso 7: el (*S*)-(11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (17,7 g, 56 mmol) se trató con HCl 4M en dioxano (250 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para producir (*S*)-10-amino-2,3,5,10-tetrahidro-1H,11H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11-ona (int-A1) como sal HCl. LCMS (método b) *m/z* 218,3 [M+H]⁺, *t_R* = 0,40 min. Estereoquímica confirmada por análisis de rayos X: [α]_D²³ -105,7 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.89 (br s, 3H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 2.29-2.44 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H).

Síntesis de (*S*)-10-amino-6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-1H,11H-benzodipirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-11-ona (int-A2)

[0210]



[0211] Paso 1: Se añadió acetoacetato de etilo (17,7 mL, 140 mmol) seguido de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (15,3 g, 70 mmol) y CuBr (10,0 g, 70 mmol) a rt a una solución de NaOEt en EtOH (preparada disolviendo Na metal (4,83 g, 210 mmol) en EtOH abs. (400 mL)). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h y, tras enfriarse a temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de Celite®. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se repartió entre 2N HCl y CH₂Cl₂. A continuación, la capa orgánica se trató con NaHCO₃ sat. hasta alcanzar el pH básico. La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂, se acidificó con 2N HCl hasta pH 1 y se extrajo con CH₂Cl₂.

[0212] La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar ácido 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-fluorobenzoico. LCMS (método b) *m/z* 226.5 [M+H]⁺, *t_R* = 0.65 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 13.40 (br s, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0213] Paso 2. Se añadió clorocarbonato de etilo (4,4 mL, 46 mmol) a 0 °C a una solución de ácido 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-

6-fluorobenzoico (9,5 g, 42 mmol) y Et₃N (6,4 mL, 46 mmol) en CH₂Cl₂ (84 mL). Tras agitar a rt durante 2 h, la mezcla se extinguió añadiendo 1N HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El intermedio crudo se disolvió en THF (100 mL) y se añadió NaBH₄ frío (0 °C) (3,2 g, 84 mmol) en H₂O (34 mL) a -15 °C. Tras agitar a -15 °C durante 1 h, la mezcla se extinguió añadiendo 1N HCl y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El intermedio crudo se calentó junto con TsOH.H₂O (399 mg, 2,1 mmol) en PhMe (100 mL) a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se concentró, se diluyó con Et₂O y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 8-fluoroisocroman-3-ona. LCMS (método b) *m/z* 167.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.71 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.33-7.46 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.87 (s, 2H).

[0214] Paso 3: Se añadió cloruro de tionilo (0,88 mL, 12,0 mmol) gota a gota a 0 °C a una suspensión de 8-fluoroisocroman-3-ona (1,0 g, 6,0 mmol) en MeOH (10 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con tolueno, se lavó con agua seguida de NaHCO₃ sat. hasta pH 6-7. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 2-(2-(clorometil)-3-fluorofenil)acetato de metilo que se utilizó directamente para el siguiente paso. LCMS (método b) *m/z* 240.1 [M + Na]⁺, *t_R* = 1.01 min. ¹H NMR ((400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.33-7.50 (m, 1H), 7.10-7.27 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

[0215] Paso 4: Una mezcla de 2-(2-(clorometil)-3-fluorofenil)acetato de metilo (1,0 g, 4,6 mmol), dihidrocloruro de pirazolidina (0,67 g, 4,6 mmol), DIPEA (4,0 mL, 23 mmol), NaI (0,69 g, 4,6 mmol) y NaOAc (1,52 g, 18,5 mmol) en DMF (45 mL) se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 10 min. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ sat.. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (25-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11(1*H*)-ona. LCMS (método b) *m/z* 221.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.78 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.20 (dd, *J* = 7.3, 6.6 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H).

[0216] Paso 5: Se añadió gota a gota LiHMDS 1M en THF (3,4 mL, 3,4 mmol) a 0 °C a una mezcla de 6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11(1*H*)-ona (300 mg, 1,4 mmol) e isopentilnitrito (330 µL, 2,5 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, antes de tratarla con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar (E/Z)-6-fluoro-10-(hidroxiimino)-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11(1*H*)-ona, que se utilizó sin purificación adicional en el paso siguiente. LCMS (método b) *m/z* 250,2 [M+H]⁺, *t_R* = 0,66 min.

[0217] Paso 6: Una mezcla de (E/Z)-6-fluoro-10-(hidroxiimino)-2,3,5,10-tetrahidrobenzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-11(1*H*)-ona (141 g, 566 mmol) se hidrogenó (4 bar) sobre Pd/C al 10% (16 g) en una mezcla de etanol (3,3 L) y HCl 1M (0,9 L) a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 10-amino-6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-1*H*,11*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11-ona como sal HCl que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (método b) *m/z* 236.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.43 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.03 (s, 3H), 7.42 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H).

[0218] Paso 7: Una solución de Boc₂O (151 g, 680 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) se añadió a rt a una solución de 10-amino-6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-1*H*,11*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11-ona (sal HCl, 154 g, 567 mmol) y DIPEA (352 mL, 1984 mmol) en CH₂Cl₂ (3,4 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se trató con agua, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (25% EtOH en heptanos) para obtener *tert*-butilo (6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato racémico.

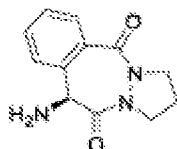
[0219] Paso 8 (separación quiral); Los dos enantiómeros de (6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo se separaron por HPLC quiral (unidad Bayer CC50 SMB, fase móvil: acetonitrilo/metanol 1:1, columna: Chiralpak AD, 8 x (10 x 100 mm)) para proporcionar (S)-(6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (exceso enantiomérico > 99,5%) y (R)-(6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (exceso enantiomérico > 99,5%). Datos analíticos del (S)-(6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo: LCMS (método b) *m/z* 336,2 [M+H]⁺, *t_R* = 1,04 min. [α]_D²³ -57,2 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.25-7.30 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0220] Paso 9: Una mezcla de (S)-(6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 4,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se trató a 0 °C con HCl 4M en dioxano (20 mL, 80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió Et₂O, se filtró el precipitado resultante y se secó al vacío para obtener (S)-10-amino-6-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-1*H*,11*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11-ona (int-A2) como sal HCl. LCMS (método b) *m/z* 236,2 [M+H]⁺, *t_R* = 0,44 min. [α]_D²³ -99,0 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.03 (s, 3H), 7.42 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.56-

3.64 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H).

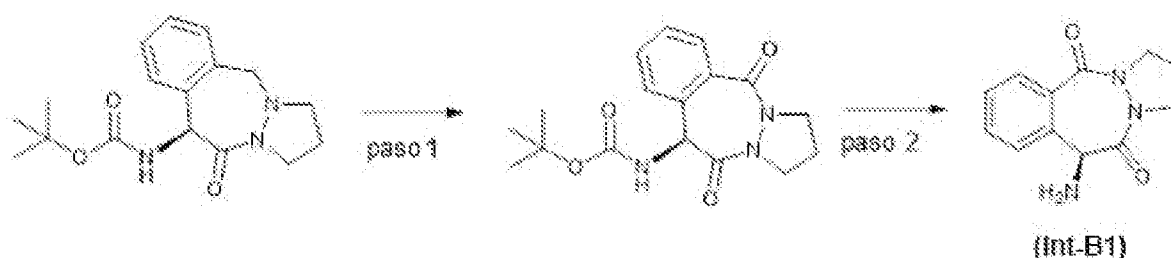
Intermedios de Tipo B

[0221]



Síntesis de (S)-10-amino-2,3-dihidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-5,11(10H)-diona (int-B1)

[0222]



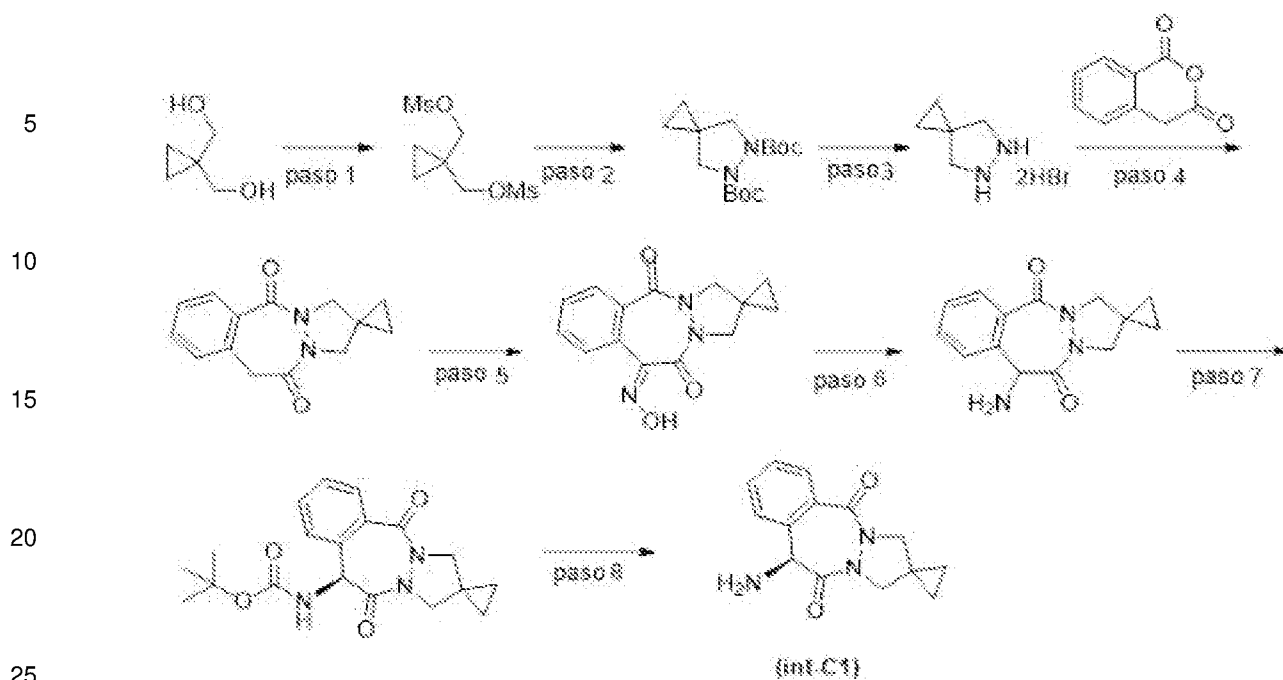
[0223] Paso 1: Se añadió periodato sódico (36,8 g, 172 mmol) en agua (380 mL) a temperatura rt durante 15 min a una mezcla de (S)-(11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (13,6 g, 43 mmol) y óxido de rutenio (IV) hidrato (650 mg, 4,3 mmol) en acetato de etilo (430 mL). Tras la adición, la mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min antes de tratarla con agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se trataron con carbón vegetal y se filtraron a través de un tapón de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S)-(5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) *m/z* 332,3 [M+H]⁺, *t_R* = 0,90 min. [α]_D²³ -102,3 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.68 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 2H), 5.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.61 (dt, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0224] Paso 2: Se añadió HCl 4M en dioxano (151 mL, 604 mmol) a una solución de (S)-(5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamato de *tert*-butilo (10 g, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (151 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se suspendió en Et₂O, tras lo cual se evaporó para eliminar el HCl residual. Finalmente, el crudo se trituró con Et₂O, se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío para producir (S)-10-amino-2,3-dihidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-5,11(10H)-diona (**int-B1**) como sal HCl. LCMS (método b) *m/z* 232,2 [M+H]⁺, *t_R* = 0,32 min. [α]_D²³ -145,0 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.24 (s, 3H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.30 (dt, *J* = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 10.9, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 2H).

Intermedios de Tipo C

Síntesis de (S)-10-amino-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(10H)-diona (int-C1)

[0225]



[0226] Paso 1: Una solución de MsCl (57,2 mL, 734 mmol) en CH₂Cl₂ (160 mL) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de ciclopropano-1,1-diilmeeetanol (25,0 g, 245 mmol) y Et₃N (136 mL, 979 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. A continuación se añadió HCl 1M (900 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta un volumen de 100-150 mL. Se añadió hexano y el precipitado resultante se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para dar ciclopropano-1,1-diilmeeetanol dimetanosulfonato. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 4.14 (s, 4H), 3.19 (s, 6H), 0.77 (s, 4H).

[0227] Paso 2: Una solución de di-*tert*-butil hidracina-1,2-dicarboxilato (18,6 g, 80 mmol) en DMF seca (65 mL) se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 6,7 g, 168 mmol) en DMF seca (40 mL) y la suspensión se agitó a rt durante 1 h. Tras la adición de ciclopropano-1,1-diilmeeetanol dimetanosulfonato (20,7 g, 80 mmol), la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. A continuación, se vertió sobre hielo y agua (1,3 L). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 5,6-diazaspiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de di-*tert*-butilo. LCMS (método g) *m/z* 619.4 [2M + Na]⁺, *t_R* = 1.57 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 3.56 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 18H), 0.63-0.68 (m, 4H).

[0228] Paso 3: Se añadió lentamente a 0 °C una solución de ácido bromhídrico (33 % en peso en AcOH, 38,5 mL, 0,22 mol) a una solución de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (12 g, 40 mmol) en Et₂O (200 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Tras enfriar a 0 °C, el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar dihidrobromuro de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano. LCMS (método g) *m/z* 99.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.26 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.80 (br s, 4H), 3.06 (s, 4H), 0.76 (s, 4H).

[0229] Paso 4: A una solución de anhídrido homoftálico (3,3 g, 20 mmol) en AcOH (35 mL) y piridina (18 mL) se añadió a rt dihidrobromuro de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano (5,2 g, 20 mmol). A continuación, la solución se agitó a 130 °C durante 20 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 10%, NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20-50% de acetato de etilo en hexano) para dar 1*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(3*H*,10*H*)-diona. LCMS (método g) *m/z* 243.2 [M+H]⁺, *t_R* = 1.11 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.79 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.75-0.79 (m, 4H).

[0230] Paso 5: Se añadió gota a gota LiHMDS 1M en THF (26 mL, 26 mmol) a 0 °C a una suspensión de 1*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(3*H*,10*H*)-diona (4,1 g, 17 mmol) y nitrito de isopentilo (3,4 mL, 26 mmol) en THF (34 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió AcOH y la mezcla se evaporó dos veces al vacío para obtener una mezcla de (*Z*) y (*E*)-10-(hidroxiimino)-1*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(3*H*,10*H*)-diona que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (método g) *m/z* 272,2 [M+H]⁺, *t_R* = 1,10 y 1,13 min.

[0231] Paso 6: Se añadió HCl 4M (4,3 mL, 17 mmol) a rt a una mezcla de (*Z*, *E*)-10-(hidroxiimino)-1*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(3*H*,10*H*)-diona cruda (4,6 g, 17,0 mmol) en AcOH (92

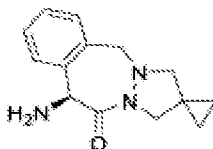
mL). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente Zn en polvo (4,5 g, 68 mmol). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1,5 h. Los residuos de zinc inorgánico se filtraron y se lavaron con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró, se redisolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH al 10%, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-4% MeOH en CH₂Cl₂(NH₃)) para obtener rac. 10-amino-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(10*H*)-diona. LCMS (método g) *m/z* 258.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.79 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.73-7.78 (m, 2H), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 0.70-0.85 (m, 4H).

[0232] Paso 7. Se añadió Boc₂O (76 g, 347 mmol) a temperatura ambiente a rac. 10-amino-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(10*H*)-diona (68 g, 231 mmol) y Na₂CO₃ (110 g, 1,04 mol) en dioxano/agua (mezcla 1:1, 1,4 L) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. El precipitado formado se filtró, se lavó dos veces con agua y se secó al vacío. El sólido se disolvió en dioxano que contenía un 3% de ácido fórmico y los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (instrumento Thar SFC-200, fase móvil: scCO₂/EtOH 70:30, columna: Chiralpak IC, 5 uM, 250 x 30 mm) para obtener el (S)-enantiómero (>99,5% ee) y el (R)-enantiómero (>99,5% ee). Datos analíticos del (S)-(-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-10-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método e) *m/z* 358,2 [M+H]⁺, *t_R* = 1,05 min. [α]²³_D -125,0 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.71-0.82 (m, 4H).

[0233] Paso 8. El (S)-(-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-10-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g de 5,6 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (28 mL) y se trató a 0 °C con HCl 4M en dioxano (28 mL). 0 g, 5,6 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (28 mL) y se trató a 0 °C con 4M HCl en dioxano (28 mL, 112 mmol). Tras agitar a 0 °C durante 1 h, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y se evaporó. A continuación se trituro con Et₂O, se filtró el precipitado formado y se secó al vacío para obtener (S)-10-amino-1*H*,3*H*,5*H*-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-5,11(10*H*)-diona (int-C1) como sal HCl. LCMS (método b) *m/z* 258,2 [M+H]⁺, *t_R* = 0,46 min. [α]²³_D -160,4 (c = 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.33 (br s, 3H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 0.74-0.89 (m, 4H).

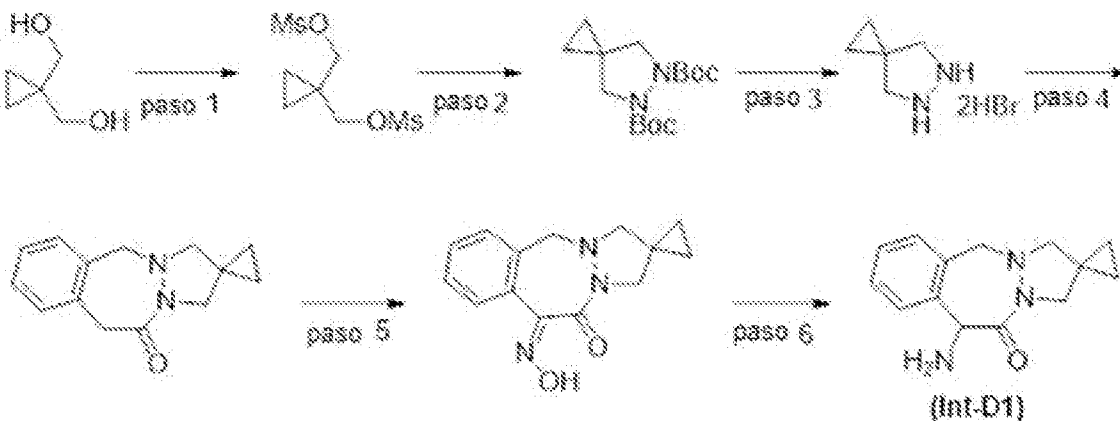
Intermedios de Tipo D

[0234]



Síntesis de 10-Amino-5,10-dihidro-1H-spiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropano]-11(3H)-ona (int-C1)

[0235]



[0236] Paso 1: A una solución de ciclopropano-1,1-diildimeetanol (25,0 g, 245 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se añadió Et₃N (136 mL, 979 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de MsCl (57,2 mL, 734 mmol) en CH₂Cl₂ (160 mL) y se retiró el baño de enfriamiento. Tras agitar a rt durante 16 h, se añadió 1N HCl (900 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). A continuación, la solución se concentró hasta un volumen de 100-150 mL y se añadió hexano. Los cristales marrones se filtraron, se lavaron con CH₂Cl₂-hexano, hexano y se secaron a alto vacío para dar ciclopropano-1,1-diilbis(metileno) dimetanosulfonato. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 4.14 (s, 4H), 3.19 (s, 6H), 0.77 (s, 4H).

[0237] Paso 2: Se añadió a 0 °C una solución de di-terc-butil hidracina-1,2-dicarboxilato (18,6 g, 80 mmol) en DMF anhidra (65 mL) a una suspensión de NaH (6,72 g, 168 mmol) en DMF anhidra (40 mL). La suspensión se agitó a rt durante 1 h antes de añadir ciclopropano-1,1-diilbis(metileno) dimetanosulfonato sólido (20,7 g, 80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y agua (1,3 L), el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en alto vacío para dar 5,6-diazaspiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato. *m/z* 619 [2M+Na]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 3.56 (d, 2H), 3.17 (d, 2H), 1.41 (s, 18H), 0.66 (m, 4H).

[0238] Paso 3: Se añadió lentamente a 0 °C una solución de ácido bromhídrico (33 % en peso en AcOH, 38,5 mL) a una solución de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de di-terc-butilo (11,9 g, 40 mmol) en Et₂O (200 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O y se secó a alto vacío para dar dihidrobromuro de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano. *m/z* 99 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.80 (bs, 4H), 3.06 (s, 4H), 0.76 (s, 4H).

[0239] Paso 4: Una mezcla de 2-(2-(clorometil)fenil)acetato de metilo (2,38 g, 12 mmol), dihidrobromuro de 5,6-diazaspiro[2.4]heptano (3,74 g, 14,4 mmol), MeOH anhidro (30 mL) y DIPEA (10,5 mL, 60 mmol) se calentó a 150 °C durante 5 h en un horno microondas. Después de enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró, se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas recogidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-70% acetato de etilo en hexano) para obtener 5,10-dihidro-1H-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-11(3 *H*)-ona. *m/z* 229 [M+H]⁺, *t_R* = 1.26 min (LCMS condición a), ¹H NMR (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.20 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (bs, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.23 (bs, 2H), 0.76 (m, 4H).

[0240] Paso 5: Se añadió nitrito de isoamilo (0,646 mL, 4.80 mmol) se añadió a 0 °C a una solución de 5,10-dihidro-1H-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-11(3*H*)-ona (913 mg, 4 mmol) en THF (10 mL) seguida de la adición de LiHMDS (1M en THF, 5,60 mL, 5,60 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h, se extinguió la reacción añadiendo agua y se concentró la mezcla. El producto bruto se trituró con Et₂O, el sólido se filtró y se lavó con Et₂O. A continuación, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas recogidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto base en bruto como una mezcla de isómeros (*Z*, *E*): (*Z,E*)-10-(hidroxiimino)-5,10-dihidro-1H-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-11(3*H*)-ona. *m/z* 258 [M+H]⁺, *t_R* = 1.14 min (LCMS condición a), ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 11.49 + 11.46 (s, 1H), 7.64 and 7.30 (m, 4H), 4.34 (bs, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (bs, 2H), 0.78 (m, 4H).

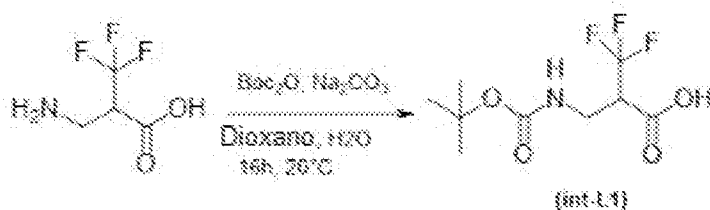
[0241] Paso 6: El polvo de cinc (1,0 g, 15,9 mmol) se añadió lentamente a 0 °C a una mezcla de HCl 4N (1 mL) y (*Z,E*)-10-(hidroxiimino)-5,10-dihidro-1H-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-11(3 *H*)-ona (1.03 g, 3,98 mmol) en AcOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2,5 h. A continuación, la mezcla se filtró para eliminar el zinc y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El filtrado se trató con 1N NaOH y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% MeOH en (1% NH₄OH en CH₂Cl₂)) para dar 10-amino-5,10-dihidro-1H-espiro[benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-11(3*H*)-ona. *m/z* 244 [M+H]⁺, *t_R* = 0.90 min (LCMS condición a), ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.80 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.05 (s, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.66 (m, 1H).

[0242] La separación quiral descrita para los intermedios de tipo A y C (mediante protección BOC, separación quiral y desprotección BOC) permite aislar el intermedio de tipo D.

Intermedios de Tipo L

Síntesis del ácido 2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoropropanoico (int-L1)

[0243]

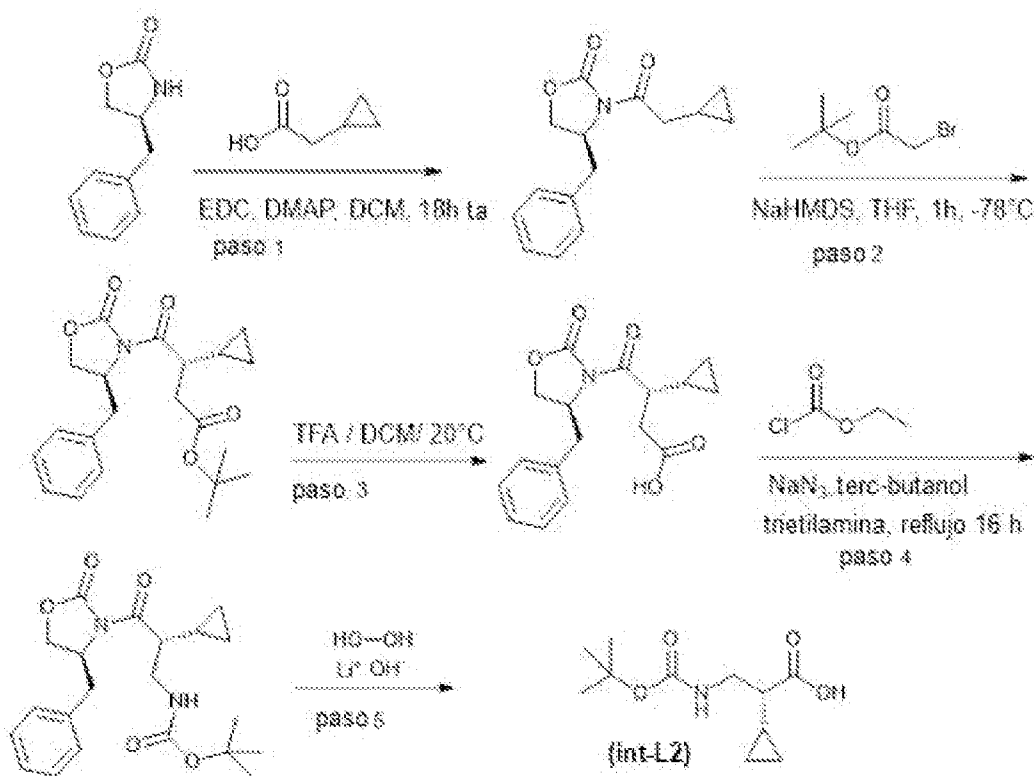


[0244] A una mezcla de ácido 2-(aminometil)-3,3,3-trifluoropropanoico (15 g, 95 mmol) en dioxano (300 mL) se añadió agua (300 mL), Na_2CO_3 (45,5 g, 430 mmol) y Boc_2O (33,3 mL, 143 mmol).

[0245] La reacción se agitó a rt durante 16 h, después se añadió CH_2Cl_2 y la mezcla se acidificó con 1N HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se utilizó sin más purificación. LCMS (método e) m/z 256 $[\text{M}-\text{H}]^-$; $t_R = 2.70$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.5 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Síntesis del ácido (R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilpropanoico (int-L2)

[0246]



[0247] Paso 1: A continuación se añadió EDC (6,5 g, 33,9 mmol) a rt a una mezcla de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,0 g, 5,64 mmol), DMAP (3,1 g, 25,4 mmol) y ácido 2-ciclopropilacético (2,36 mL, 25,4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, 1N HCl, 1N NaOH y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (método b) m/z 260.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.05$ min. $[\alpha]^{23}_D +90.6$ (c = 1.0, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 1.31 - 1.14 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).

[0248] Paso 2: Se añadió gota a gota NaHMDS 1M en THF (8,68 mL, 8,68 mmol) a -78°C a una solución de (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona (1,5 g, 5,78 mmol) en THF (8 mL). Tras agitar a -78°C durante 1 h, se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (1,55 mL, 10,41 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. A continuación, se extinguió mediante la adición de NH_4Cl sat. y se dejó calentar hasta rt. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas

se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (5-20% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 374.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.29$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 5H), 4.71 (td, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.4, 10.3$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 16.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.01 - 0.89 (m, 1H), 0.61 - 0.48 (m, 2H), 0.48 - 0.40 (m, 1H), 0.35 - 0.18 (m, 1H).

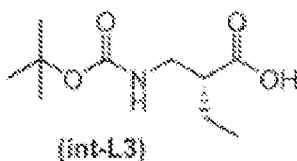
[0249] Paso 3: Se añadió TFA (4.54 μL , 58.9 mmol) a rt a una solución de (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo (1.1 g, 2.95 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y la solución se agitó a rt durante 1 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se concentró de nuevo. Esto se repitió utilizando Et_2O para eliminar el TFA restante y producir ácido (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoico. LCMS (método b) m/z 318.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0.90$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.31 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J = 10.2, 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 16.9, 4.7$ Hz, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 1H).

[0250] Paso 4: Se añadió clorofornato de etilo (480 mg, 4.42 mmol) a 0 °C a una solución de ácido (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoico (1.275 mg, 4.02 mmol) y trietilamina (672 μL , 4.82 mmol) en acetona (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de NaN_3 (522 mg en 10 mL de H_2O) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se añadió tolueno (80 mL) al residuo y se destilaron 40 mL del disolvente para eliminar azeotrópicamente el agua residual. Se añadió *tert*-butanol (20 mL) a la mezcla de reacción antes de agitar a reflujo durante 16 h. Tras enfriar a rt, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con 2N HCl, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar ((R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-ciclopropil-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 389.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.16$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 6.95 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.10 - 0.93 (m, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 1H), 0.26 - 0.11 (m, 2H).

[0251] Paso 5: Se añadió peróxido de hidrógeno (1.1 mL, 10.81 mmol) a 0 °C a una mezcla de ((R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-ciclopropil-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (1.4 g, 3.60 mmol) en THF (8 mL), seguido de LiOH (302 mg, 7.21 mmol) y agua (0.7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató a 0 °C con NaHSO_3 sat. (4 mL) y NaHCO_3 sat. (10 mL). El THF se eliminó a presión reducida y la capa acuosa (pH 10) se lavó con CH_2Cl_2 . A continuación, la capa acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 4N y KHSO_4 al 10% hasta pH 2. Se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener un aceite que cristalizó durante la noche. La recristalización a partir de hexano dio ácido (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilpropanoico (**int-L2**). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.12 (s, 1H), 6.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.21 - 2.96 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.89 - 0.69 (m, 1H), 0.55 - 0.31 (m, 2H), 0.26 - 0.08 (m, 2H).

Síntesis del ácido (R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)butanoico (**int-L3**)

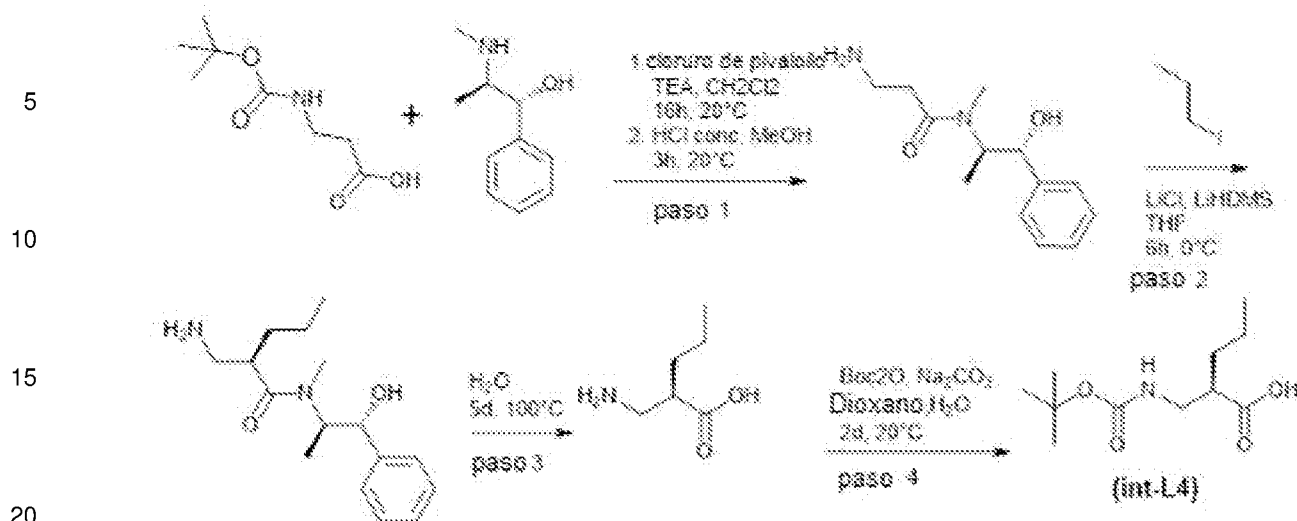
[0252]



[0253] El ácido (R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)butanoico (**int-L3**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido ((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilpropanoico (**int-L2**), excepto que el ácido 2-ciclopropilacético se sustituyó por ácido butírico. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.12 (s, 1H), 6.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Síntesis del ácido (R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pentanoico (**int-L4**)

[0254]



[0255] Paso 1: Se añadió cloruro de pivaloilo (3,25 mL, 26,4 mmol) a la solución de Boc-betaalanina (5 g, 26,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y TEA (3,87 mL, 27,7 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación se añadió TEA (5,52 mL, 39,6 mmol), seguido de una solución de (1R, 2R)-pseudoefedrina (4,37 g, 26,4 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/H₂O (30 mL). HCl conc. (22,5 mL) se añadió a la solución a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo/ciclohexano (1/1). La fase acuosa se hizo básica (pH 12) con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El aceite incoloro se cristalizó a partir de tolueno para dar 3-amino-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpropanamida. LCMS (método e) *m/z* 237.0 [M+H]⁺, *t_R* = 0.40 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 7.41 - 7.20 (m, 5H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 2.83 + 2.75 (s, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 0.88 + 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) (NH₃⁺ no visto).

25

30

[0256] Paso 2: Se añadió LiHMDS (29,8 mL, 29,8 mmol) gota a gota a 0 °C a una mezcla de 3-amino-N-((1 *R*,2 *R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpropanamida (2,2 g, 9,31 mmol) i LiCl (1,579 g, 37,2 mmol) en tF (44 mL). Tras 1 h agitando a 0 °C, se añadió lentamente 1-yodopropano (1,364 mL, 13,96 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 6 h. La reacción se extinguió añadiendo agua, seguida de HCl 6N (hasta alcanzar pH 3), y a continuación la fase acuosa se lavó con acetato de etilo/ciclohexano (1/1), se hizo básica (pH 12) a 0 °C con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El crudo se purificó por HPLC prep. (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, Caudal 40 mL/min, ACN: 5 min al 5%, 20 min al 100%). Las fracciones del producto se trataron con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar (R)-2-(aminometil)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida. LCMS (método e) *m/z* 279.4 [M+H]⁺, *t_R* = 0.59 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 7.39 - 7.19 (m, 5H), 4.85 - 4.72 + 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.00 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.73 - 1.11 (m, 5H), 1.03 - 0.59 (m, 6H). (NH₃⁺ no visto).

35

40

45

[0257] Paso 3: Una mezcla de (R)-2-(aminometil)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida en agua (10 mL) se agitó a 100 °C durante 5 días. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de MeOH para dar ácido (R)-2-(aminometil)pentanoico. LCMS (método b) *m/z* 132.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.17 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 2.80 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.16 (m, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). (NH₃⁺ y COOH no vistos)

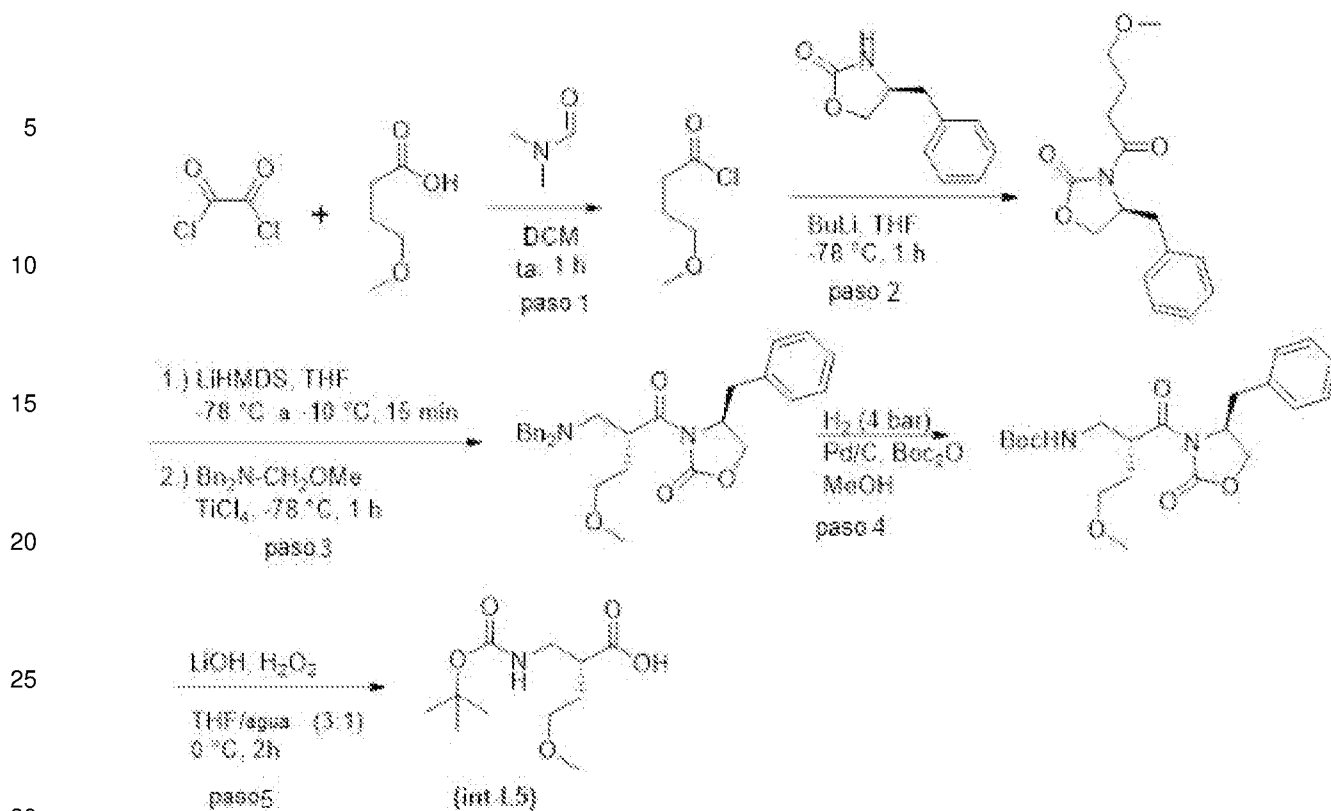
50

[0258] Paso 4: Se añadieron Na₂CO₃ (415 mg, 3,91 mmol) y Boc₂O (0,30 mL, 1,30 mmol) a una solución de ácido (R)-2-(aminometil)pentanoico en dioxano (2 mL) y agua (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 días. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con CH₂Cl₂, se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar ácido (R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pentanoico (int-L4). LCMS (método b) *m/z* 232.2 [M+H]⁺, *t_R* = 1.22 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 12.15 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.34 - 1.14 (m, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

55

60 Síntesis del ácido (R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metoxibutanoico (int-L5)

[0259]



[0260] Paso 1: Se añadió cloruro de oxalilo (1,844 mL, 21,07 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 4-metoxibutanoico (2,37 g, 20,06 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), seguido de la adición de una gota de DMF. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener cloruro de 4-metoxibutanoilo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

[0261] Paso 2: Se añadió n-butilio (1,6 M en hexanos) (12,54 mL, 20,06 mmol) gota a gota a -78°C a una solución agitada de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,55 g, 20,06 mmol) en THF (201 mL) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibutanoilo (2,74 g, 20,06 mmol) en THF (5 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C antes de extinguirse con solución sat. de NaHCO_3 (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (S)-4-bencil-3-(4-metoxibutanoil)oxazolidin-2-ona. LCMS (método b) m/z 278,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.01$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.44 - 7.04 (m, 5H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 2H).

[0262] Paso 3: Se añadió LiHMDS (1M en PhMe) (3,97 mL, 3,97 mmol) a -78°C a una solución agitada de (S)-4-bencil-3-(4-metoxibutanoil)oxazolidin-2-ona (1 g, 3,61 mmol) en THF (36,1 mL) y la solución resultante se calentó a -10°C y se agitó durante 15 minutos. Tras enfriar a -78°C , se añadió *N,N*-dibencil-1-metoximetanamina (1,74 g, 7,21 mmol), seguido de la adición de cloruro de titanio(IV) (0,080 mL, 0,721 mmol). La solución resultante se agitó a 78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de solución sat. de NaHCO_3 (50 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-25% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (S)-4-bencil-3-((R)-2-((dibencilamino)metil)-4-metoxibutanoil)oxazolidin-2-ona. LCMS (método b) m/z 487,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,48$ min.

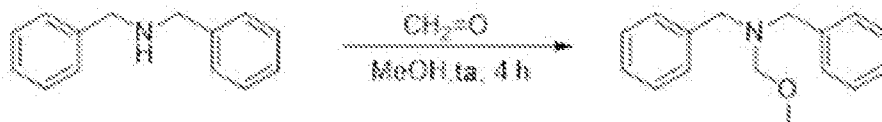
[0263] Paso 4: La (S)-4-bencil-3-((R)-2-((dibencilamino)metil)-4-metoxibutanoil)oxazolidin-2-ona (1,26 g, 2,59 mmol) en MeOH (25 mL) se hidrogenó utilizando H_2 (4 bar) y Pd/C (10 mol %) durante 2 h a temperatura ambiente (0,18 g). A continuación, la mezcla de reacción se trató con Boc_2O (0,9 g, 4,1 mmol) para dar ((R)-2-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-carbonil)-4-metoxibutil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,13$ min.

[0264] Paso 5: Se añadió peróxido de hidrógeno al 30% en agua (399 mg, 3,52 mmol) seguido de LiOH (73,9 mg, 1,761 mmol) en agua (2,2 mL) se añadieron a 0°C a una solución de ((R)-2-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-carbonil)-4-metoxibutil)carbamato de *tert*-butilo (358 mg, 0,881 mmol) en THF (6,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después se trató con Na_2SO_3 sat. y NaHCO_3 sat.. El THF se destiló a presión reducida y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 2 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se

secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir ácido (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metoxibutanoico (**int-L5**). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 12.19 (s, 1H), 6.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

5 **Nota: *N,N*-Dibencil-1-metoximetanamina ($\text{Bn}_2\text{NCH}_2\text{OMe}$) mediante el procedimiento siguiente**

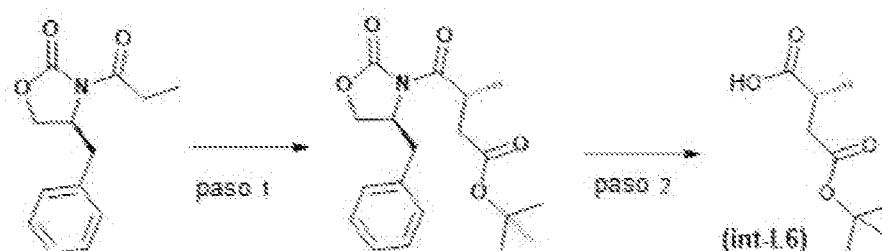
[0265]



[0266] Carbonato potásico (21,0 g, 152 mmol) y formaldehído (3,81 g, 127 mmol) se añadieron a una solución de dibencilamina (10,0 g, 50,7 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 h. A continuación se añadió K_2CO_3 (21,0 g, 152 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Tras filtración y concentración, la mezcla de reacción se purificó por destilación Kugelrohr (100 °C, 0,3 mbar) para dar *N,N*-dibencil-1-metoximetanamina.

Síntesis del ácido (*R*)-4-(*tert*-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico (int-L6**)**

[0267]

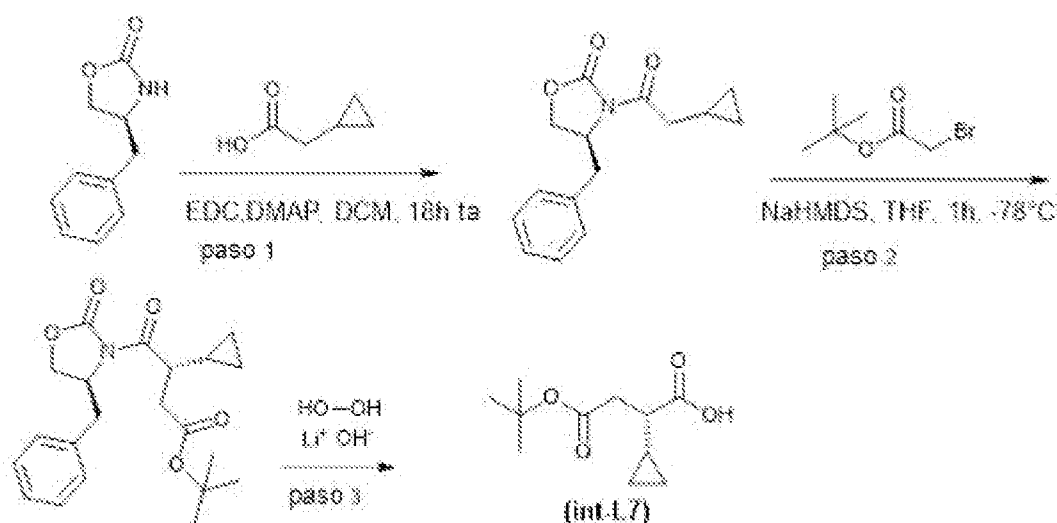


[0268] Paso 1: Se añadió gota a gota NaHMDS 1M en THF (37,7 mL, 37,7 mmol) a -78 °C a una solución de (*S*)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (8 g, 34,3 mmol) en THF (200 mL). Tras agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (15,5 mL, 103 mmol) y la solución se agitó a -78 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl sat. aq. y el THF se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cristalización a partir de Et_2O produjo (*R*)-4-((*S*)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.24-7.36 (m, 5H), 4.66 (td, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 3H), 3.34 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.9$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS (método b) m/z 348,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $t_R = 1,21$ min. $[\alpha]^{23}_D +78,9$ ($c = 1,0$, MeOH)

[0269] Paso 2: Peróxido de hidrógeno al 30% en agua (2,7 mL, 26,5 mmol) seguido de 0,5M aq. Se añadió LiOH (26,5 mL, 13,2 mmol) a 0 °C a una solución de (*R*)-4-((*S*)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo (2,3 g, 6,6 mmol) en THF (66 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación, se trató con Na_2SO_3 sat. aq. y NaHCO_3 sat. aq.. El THF se destiló a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 2 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir ácido (*R*)-4-(*tert*-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico (**int-L6**). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.90 (dq, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 16.4, 5.9$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), no se observó señal para el protón ácido. $[\alpha]^{23}_D +2.6$ ($c = 1.0$, MeOH).

Síntesis del ácido (*S*)-4-(*tert*-Butoxi)-2-ciclopropil-4-oxobutanoico (int-L7**)**

[0270]



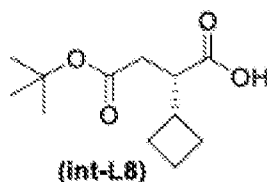
[0271] Paso 1: Se añadió EDC (1,7 g, 8,9 mmol) a rt a una mezcla de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (800 mg, 4,5 mmol), ácido 2-ciclopropilacético (600 mg, 6,0 mmol) y DMAP (565 mg, 4,6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua, 1M HCl, NaHCO_3 , NH_4Cl sat. aq., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona. LCMS (método b) m/z 260,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,05$ min. $[\alpha]^{23}_D +90,6$ ($c = 1,0$, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 13,4, 3,2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 1.31 - 1.14 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).

[0272] Paso 2: Se añadió gota a gota NaHMDS 1M en THF (5,9 mL, 5,9 mmol) a -78°C a una solución de (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona (1,0 g, 3,9 mmol) en THF (30 mL). Tras agitar a -78°C durante 1 h, se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (1,2 mL, 7,8 mmol) y la solución se agitó durante 1 h adicional a -78°C . La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl sat. aq., (2 mL) y se dejó calentar hasta rt, antes de secar (Na_2SO_4) y concentrar. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de acetato de etilo en hexano) para dar (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 374,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,29$ min. $[\alpha]^{23}_D +69,0$ ($c = 1,0$, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 5H), 4.71 (td, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 13,4, 3,2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 16,8, 10,8$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 13,4, 10,3$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 16,8, 4,3$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.01 - 0.89 (m, 1H), 0.61 - 0.48 (m, 2H), 0.48 - 0.40 (m, 1H), 0.35 - 0.18 (m, 1H).

[0273] Paso 3: Se añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua; 0,88 mL, 8,6 mmol) seguido de LiOH (0,18 g, 4,3 mmol) en agua (1 mL) a 0°C a una solución de (S)-4-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-ciclopropil-4-oxobutanoato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,1 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. A continuación, se trató con NaHSO_3 sat. aq. (20 mL) y NaHCO_3 sat. aq. (50 mL) a 0°C . El THF se destiló a presión reducida y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 , después se enfrió a 0°C , se acidificó con HCl 4M hasta pH 2 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar ácido (S)-4-(*tert*-butoxi)-2-ciclopropil-4-oxobutanoico (**int-L7**). LCMS (método b) m/z 213,2 $[\text{M} - \text{H}]^-$; $t_R = 0,90$ min. $[\alpha]^{23}_D +51,2$ ($c = 1,0$, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.12 (s, 1H), 2.53 (dd, $J = 16,3, 9,8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 16,0, 5,3$ Hz, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.75-0.87 (m, 1H), 0.38-0.49 (m, 2H), 0.29-0.36 (m, 1H), 0.12-0.21 (m, 1H).

Síntesis del ácido (S)-4-(*tert*-butoxi)-2-ciclobutil-4-oxobutanoico (int-L8)

[0274]



[0275] El ácido (S)-4-(*tert*-butoxi)-2-ciclobutil-4-oxobutanoico (**int-L8**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido (S)-4-(*tert*-butoxi)-2-ciclopropil-4-oxobutanoico (**int-L7**) excepto que el ácido 2-ciclopropilacético se sustituyó por ácido 2-ciclobutilacético LCMS (método b) m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,99$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.07 (s, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 3H), 2.00 - 1.62 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

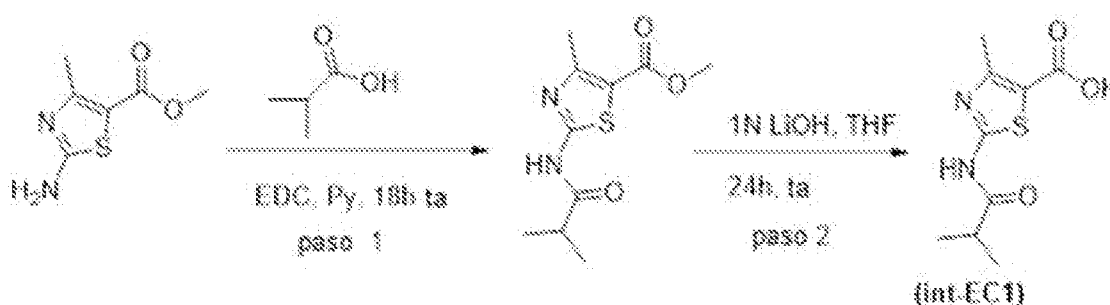
[0276] La tabla siguiente enumera los intermedios L que se adquirieron.

Código de intermedio	Estructura compuesto de	Nombre de compuesto	Fuente
Int-L9		Ácido (R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico	CAS: 132696-45-8

Intermedios de Tipo EC

Síntesis del ácido 2-isobutiramido-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC1)

[0277]

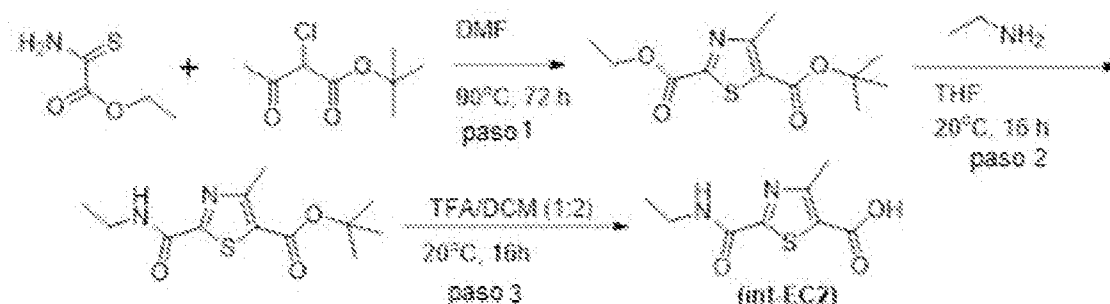


[0278] Paso 1: 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (bloques Combi, CAS: 38208.80-9) (500 mg, 2,90 mmol) y ácido isobutírico (285 μ L, 3,05 mmol), piridina (1,2 mL, 14,5 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (29 mL) y se añadió EDC (1,1 g, 5,8 mmol) y la mezcla (suspensión blanca) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron DMF seco (10 mL), ácido isobutírico (50 μ L, 0,581 mmol) y HOBt (736 mg, 4,36 mmol) y se continuó agitando la suspensión fina a rt durante 22 h más. La mezcla de reacción se concentró, se extinguió con H₂O y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las laves orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró para dar sólido bruto. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (9/1), se cargó en precolumna con isoluto y se purificó por cromatografía en columna (10-30 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 2-isobutiramido-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo. LCMS (método b) m/z 243.1 [M+H]⁺, t_R = 0.86 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.42 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.74 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H),

[0279] Paso 2: Se añadió una solución acuosa de LiOH 1M (16,5 mL, 16,5 mmol) a una solución de 2-isobutiramido-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (400 mg, 1,65 mmol) en THF (16 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a rt. El THF se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con Et₂O. La fase acuosa se acidificó con HCl, y la suspensión blanca resultante se agitó durante 30 min. y después se filtró en frío y se secó sobre HV para dar ácido 2-isobutiramido-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC1). LCMS (método b) m/z 229.2 [M+H]⁺, t_R = 0.62 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 2.72 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Síntesis del ácido 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC2)

[0280]



[0281] Paso 1: Se añadió 2-amino-2-tioxoacetato de etilo (1,7 g, 12,8 mmol) a una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de

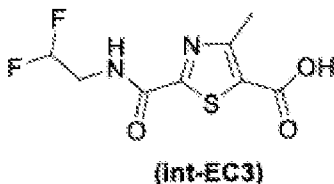
tert-butilo (2,46 g, 12,8 mmol) en DMF (10 mL), y la solución se agitó 3 días a 90 °C. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 4-metiltiazol-2,5-dicarboxilato de 5-(*tert*-butilo) 2-etilo. LCMS (método e) m/z 272.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.23 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.38 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0282] Paso 2: Una solución de 5-(*tert*-butil) 2-etil 4-metiltiazol-2,5-dicarboxilato (500 mg, 1,84 mmol) en solución 2M de etanamina en EtOH (27,6 mL, 55,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ sat. y 1N HCl. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 271.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.14 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0283] Paso 3: Una solución de 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (540 mg, 1,8 mmol) en TFA (15 mL) y CH_2Cl_2 (30 mL) se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con Et_2O . El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O frío y se secó al vacío para dar ácido 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC2**). LCMS (método b) m/z 215.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.12 (q, J = 7.4 Hz, 3H) (acid proton not seen).

Síntesis del ácido 2-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC3)

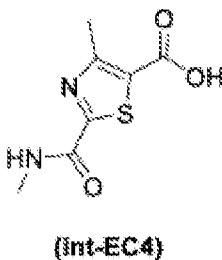
[0284]



[0285] El ácido 2-((2,2-Difluoroetil)carbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC3) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC2**), excepto en el paso 2 donde la etanamina en THF se sustituyó por 2,2-difluoroetano-1-amina en etanol. LCMS (método b) m/z 251.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.14 (tt, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (tdd, J = 15.3, 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H) (acid proton not seen).

Síntesis del ácido 4-metil-2-(metilcarbamoil)tiazol-5-carboxílico (int-EC4)

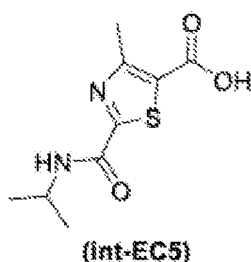
[0286]



[0287] El ácido 4-metil-2-(metilcarbamoil)tiazol-5-carboxílico (int-EC4) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 2-(etilcarbamoil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC2**), excepto en el paso 2 donde la etanamina en THF se sustituyó por metanamina en etanol. LCMS (método a) m/z 201,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,45 min.

Síntesis del ácido 2-(isopropilcarbamoil)-4-etiltiazol-5-carboxílico (int-EC5)

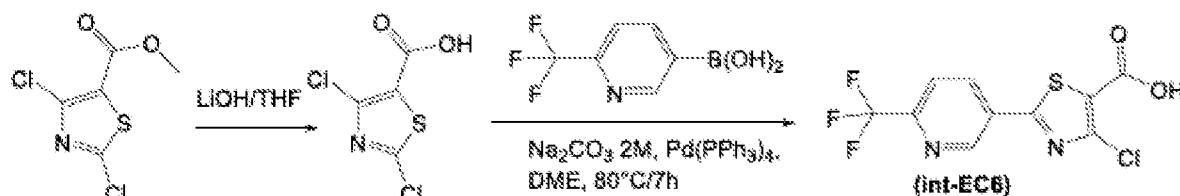
[0288]



[0289] El ácido 2-(isopropilcarbamoyl)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC5) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 2-(etilcarbamoyl)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC2), excepto en el paso 2 donde la etanamina en THF se sustituyó por propano-2-amina en etanol. LCMS (método b) m/z 229.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.61$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.20 - 3.96 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

Síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxílico (int-EC6) (int-EC6)

[0290]

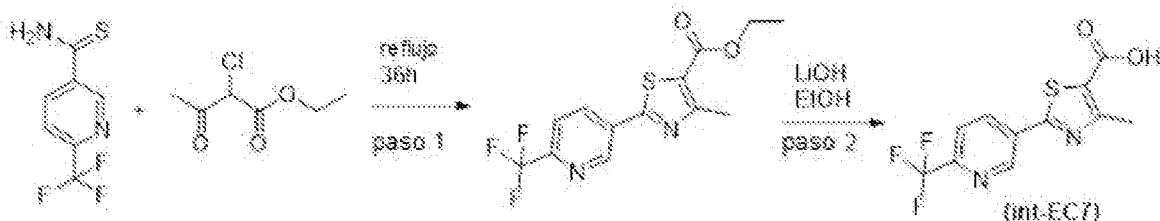


[0291] Paso 1: A una solución de 2,4-diclorotiazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 47,2 mmol) en THF (150 mL) se añadió solución acuosa de 1N LiOH (235 mL, 235 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. Se añadió solución de NaOH 0,1M aq. a la mezcla de reacción, que se extrajo con Et₂O. La fase acuosa se acidificó con HCl, se concentró y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico. LCMS (método b) m/z 195,9 + 197,9 $[M-H]^-$, $t_R = 0,46$ min.

[0292] Paso 2: A una mezcla de ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico (4 g, 20,20 mmol) y DME (150 mL) se añadieron ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (4,24 g, 22,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,17 g, 1,0 mmol) y solución acuosa de 2M Na₂CO₃ (25 mL, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 h en el horno microondas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El crudo se trituró con agua/i-propanol (3/1) en baño de ultrasonidos y el sólido se filtró y se secó sobre HV para dar ácido 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxílico (int-EC6). LCMS (método b) m/z 309.0 + 311.0 $[M+H]^+$, $t_R = 0.76$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14.13 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

Síntesis del ácido 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxílico (int-EC7)

[0293]

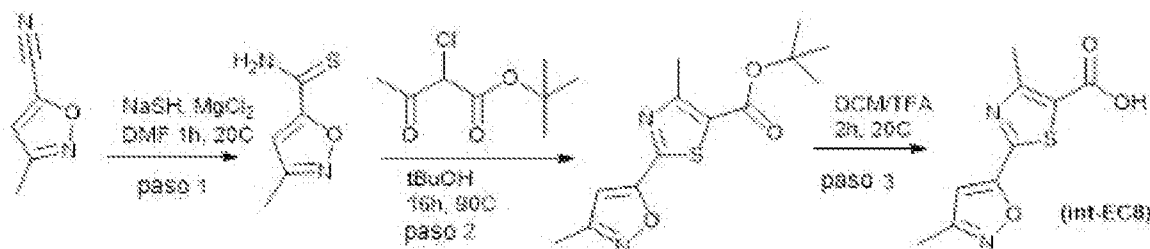


[0294] Paso 1: Se añadió 2-cloroacetato de etilo (4,77 mL, 32,7 mmol) a una solución de 6-(trifluorometil)piridin-3-carbotioamida (5,0 g, 24,25 mmol) en etanol (80 mL) y la mezcla se calentó a reflujo a 95°C durante 36 h. Tras enfriar a rt, la suspensión resultante se filtró y se secó al vacío para obtener 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxilato de etilo. El filtrado se concentró y después se trituró con una pequeña cantidad de EtOH, se filtró en frío y se secó al vacío para dar más 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxilato de etilo. LCMS (método b) m/z 317.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.25$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0295] Paso 2: LiOH en H₂O (24,66 mL, 24,66 mmol) se añadió a rt a una mezcla de 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (5,2 g, 16,44 mmol) en etanol (110 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente, el residuo se trató con agua y la solución se acidificó con 2N HCl. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para dar ácido 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC7). LCMS (método b) *m/z* 289.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.86 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 13.67 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

Síntesis del ácido 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC8)

[0296]



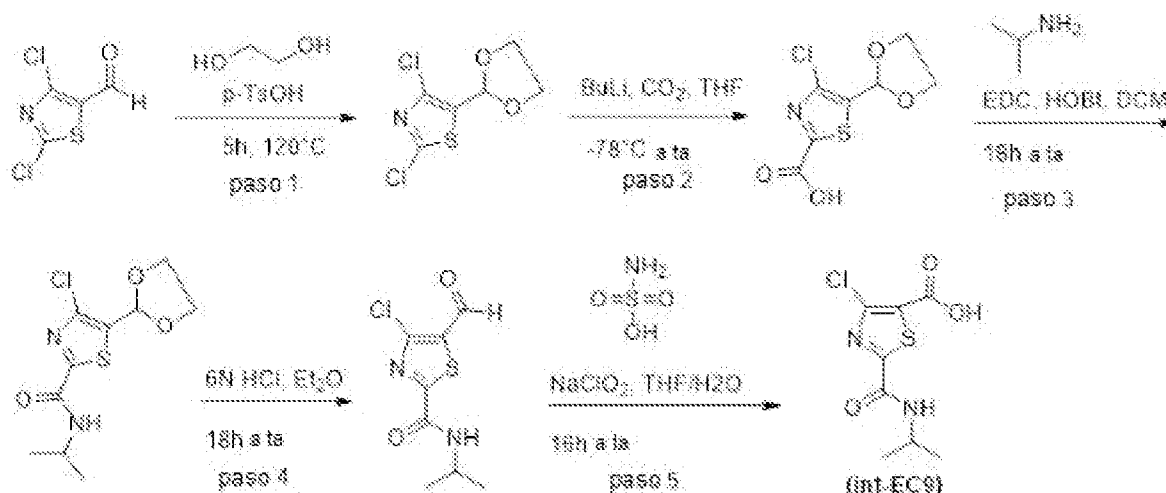
[0297] Paso 1: Se añadió 3-metilisoxazol-5-carbonitrilo (1 g, 9,25 mmol) a una solución de hidrogensulfuro sódico (70% en H₂O) (1,48 g, 18,50 mmol) y MgCl₂ (0,88 g, 9,25 mmol) en DMF (10 mL) y la solución se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 3-metilisoxazol-5-carbotoamida. LCMS (método e) *m/z* 143.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.52 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0298] Paso 2: Se añadió 3-metilisoxazol-5-carbotoamida (0,858 g, 5,19 mmol) a una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (1 g, 5,19 mmol) en *t*-BuOH (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS (método e) *m/z* 281.2 [M+H]⁺, *t_R* = 1.35 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.15 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[0299] Paso 3: Se añadió TFA (5 mL) a una solución de 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 1,57 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). A continuación, la solución se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar ácido 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC8). LCMS (método e) *m/z* 225.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.62 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 13.76 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Síntesis del ácido 4-cloro-2-(isopropilcarbamoyl)tiazol-5-carboxílico (int-EC9) (int-EC9)

[0300]



[0301] Paso 1: Se añadieron etilenglicol (4,6 mL, 82 mmol) y p-TsOH (260 mg, 1,37 mmol) a una solución de 2,4-

diclorotiazol-5-carbaldehído (5,0 g, 27,5 mmol) en tolueno (60 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió a rt, se vertió en Na₂CO₃ al 20% (120 mL) y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol. LCMS (método b) m/z 228.0 [M+H]⁺, t_R = 0.96 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 6.05 (s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H).

[0302] Paso 2: Se añadió *n*-butilitio (solución de hexano 1,6M, 8,7 mL, 13,9 mmol) a -78 °C a una solución de 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (3,0 g, 13,27 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. A continuación se introdujo dióxido de carbono sólido (20 g) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta rt y se agitó a rt durante 16 h. La suspensión resultante se concentró y el producto bruto se suspendió en acetato de etilo y el sólido se recogió por filtración para obtener ácido 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxílico. LCMS (método b) m/z = 236.2 [M+H]⁺, t_R = 0.39 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 5.98 (s, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H) (COC)H proton not seen).

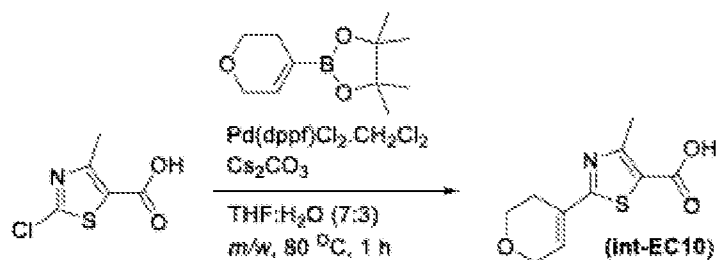
[0303] Paso 3: Se añadieron propan-2-amina (1,2 mL, 14,0 mmol) y EDC (3,65 g, 19,10 mmol) a una mezcla de ácido 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxílico (3,0 g, 12,73 mmol), HOBT (2,43 mg, 15,28 mmol) y Et₃N (2,3 mL, 16,55 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) y la suspensión se agitó toda la noche a rt. La mezcla de reacción se concentró y se trató con acetato de etilo y 1N HCl. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-N-isopropiltiazol-2-carboxamida. LCMS (método b) m/z 277.1 [M+H]⁺, t_R = 0.94 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 5H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0304] Paso 4: Se añadió HCl 6M (3,0 mL, 18,07 mmol) a rt a una solución de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-N-isopropiltiazol-2-carboxamida (1,0 g, 3,61 mmol) en Et₂O (36,0 mL) y la solución se agitó durante 16 h a rt. A continuación, el pH de la mezcla se ajustó a 7-8 con NaHCO₃ sat. y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con Et₂O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 4-cloro-5-formil-N-isopropiltiazol-2-carboxamida. LCMS (método b) m/z = 233.2 [M+H]⁺, t_R = 0.86 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 10.01 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 3.94 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0305] Paso 5: Se añadió una mezcla de ácido sulfámico (815 mg, 8,38 mmol) y NaClO₂ (947 mg, 8,38 mmol) en agua (5 mL) a una solución de 4-cloro-5-formil-N-isopropiltiazol-2-carboxamida (1,3 g, 2,15 mmol) en THF (33 mL) y agua (18 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h a rt. La reacción se extinguió con H₂O y la mezcla se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 0,5M. La fase acuosa que contenía el producto se acidificó con HCl conc. y la suspensión fina resultante se agitó en un baño de hielo durante 30 min antes de filtrar el sólido y secarlo al alto vacío para obtener ácido 4-cloro-2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-carboxílico (int-EC9). LCMS (método b) m/z = 249.1 [M+H]⁺, t_R = 0.52 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 14.14 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28 - 3.95 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Síntesis del ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC10)

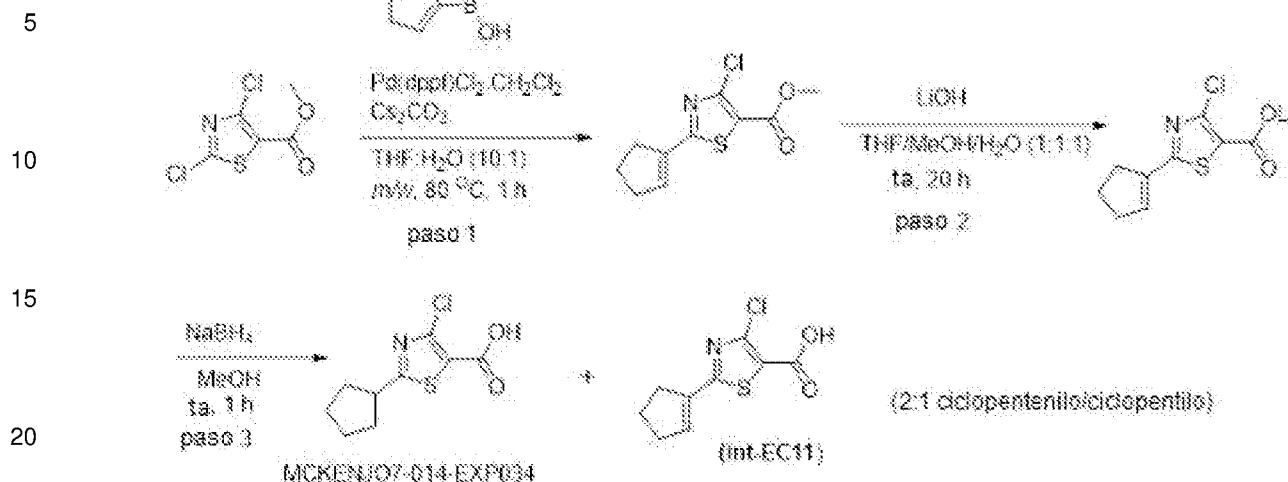
[0306]



[0307] Una mezcla de carbonato de cesio (550 mg, 1,689 mmol), ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (130 mg, 0,619 mmol) y ácido 2-cloro-4-metiltiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,563 mmol) en THF (2,6 mL) y agua (1,1 mL) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (46,0 mg, 0,056 mmol) y la solución resultante se calentó en un horno microondas a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener un sólido que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se trató con NaHCO₃ sat. (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC10**). LCMS (método b) m/z 226.1 [M+H]⁺; t_R = 0.63 mins, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 13.29 (s, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 2H).

Síntesis del ácido 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC11)

[0308]



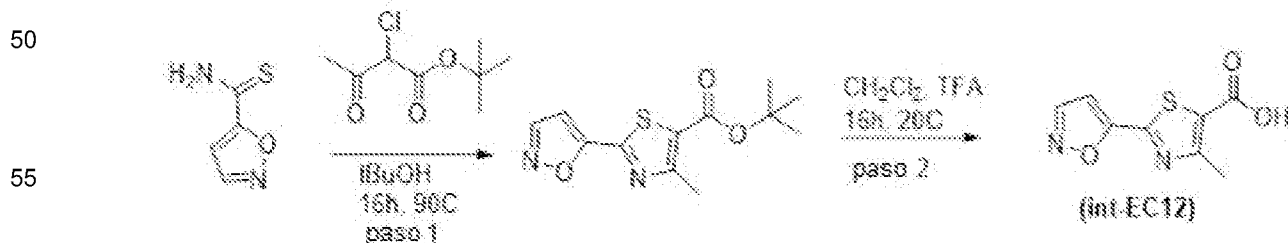
[0309] Paso 1: Una mezcla de carbonato de cesio (615 mg, 1,89 mmol), ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico (116 mg, 1,04 mmol) y 2,4-diclorotiazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,94 mmol) en THF (2,4 mL) y agua (2,4 mL) se purgó con argón durante 5 min. antes de añadir Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (77 mg, 0,094 mmol) y la mezcla resultante se calentó en microondas a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El sólido obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)itiazol-5-carboxilato de metilo. *M/z* 244.1 [M+H]⁺; *t*_R = 1.23 mins (LCMS condición b), ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 6.91 - 6.82 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H).

[0310] Paso 2: Se añadió LiOH 2M (acuoso) (0,42 mL, 0,84 mmol) a una mezcla de 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)tiazol-5-carboxilato de metilo (195 mg, 0,80 mmol) en una mezcla 1:1:1 de MeOH/THF/H₂O (8 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 20 h. A continuación, la mezcla se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

[0311] Paso 3: A una solución agitada de 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)tiazol-5-carboxilato de litio (190 mg, 0,81 mmol) en MeOH (8,064 mL) se añadió NaBH₄ (153 mg, 4,03 mmol) en una porción a rt y la solución resultante se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se trató con 1N HCl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar una mezcla inseparable 2:1 de compuesto de ciclopentenilo y ciclopentilo. Ciclopentenilo: *M/z* 230,1 [M+H]⁺; *t_R* = 0,81 min LCMS (método b), ciclopentilo: *M/z* 232,1 [M+H]⁺; *t_R* = 0,83 min. LCMS (método b).

45 **Síntesis del ácido 2-(isoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (int-EC12)**

[0312]



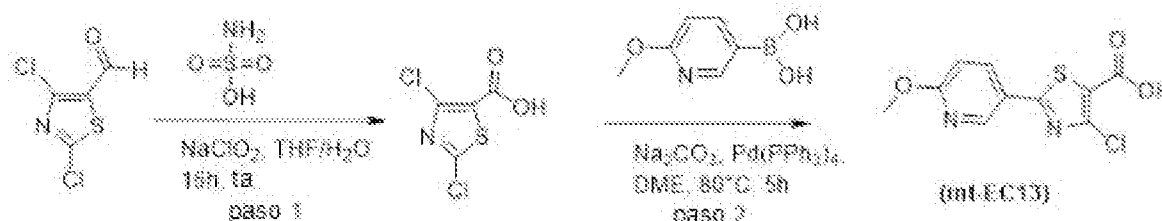
60 **[0313]** Paso 1: Se añadió isoxazol-5-carbotiamida (0,665 g, 5,19 mmol) a una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (1 g, 5,19 mmol) en t-BuOH (10 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 2-(isoxazol-5-il)-4-metiltilazol-5-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (método a) m/z 267.3 [M+H]⁺, t_R = 1.28 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[0314] Paso 2: Se añadió TFA (3 mL) a una solución de 2-(isoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de *terc-butilo* (300 mg,

1,126 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) y la solución se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar ácido 2-(isoxazol-5-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC12**). LCMS (método a) m/z 211.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0.52$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 13.78 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

5 Síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC13)

[0315]

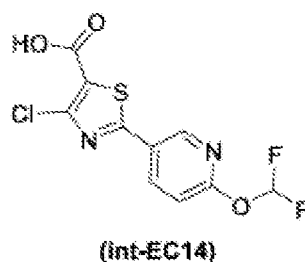


[0316] Paso 1: Se añadió una mezcla de ácido sulfámico (4,0 g, 41,2 mmol) y NaClO_2 (4,66 g, 4,66 mmol) en agua (2 mL) a una solución de 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído (5 g, 27,5 mmol) en THF (150 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La reacción se extinguió con H_2O y se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0,5 M. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl conc. y la solución se extrajo con Et_2O , se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó a alto vacío para obtener ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (método b) m/z 196.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0.46$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 14.20 (s, 1H).

[0317] Paso 2: Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (146 mg, 0,126 mmol) a rt a una mezcla desgasificada de ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (427 mg, 2,65 mmol), 2M Na_2CO_3 (4,4 mL, 8,8 mmol) y ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico (500 mg, 2,52 mmol) en DME (13 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 5 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se trató con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc. y el precipitado blanco se filtró en frío para dar ácido 4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC13**). LCMS (método b) m/z 271.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0.71$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 13.88 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

35 Síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (int-EC14)

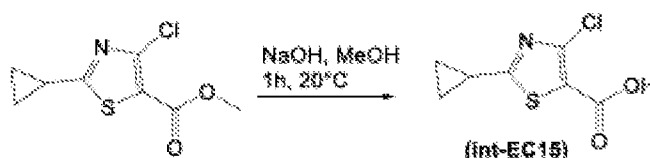
[0318]



[0319] El ácido 4-cloro-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC14**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC13**) excepto que el ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico se sustituyó por 2-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. LCMS (método b) m/z 307.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0.77$ min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 14.02 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 72.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

55 Síntesis del ácido 4-cloro-2-ciclopropiltiazol-5-carboxílico (int-EC15)

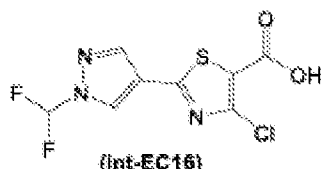
[0320]



[0321] Se añadió NaOH (13,78 mL, 13,78 mmol) a una solución de 4-cloro-2-ciclopropiltiazol-5-carboxilato de metilo (1 g, 4,59 mmol) en MeOH (20 mL) y la solución se agitó a rt durante 1 h. El MeOH se eliminó a presión reducida y la solución restante se lavó con CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidificó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 4-cloro-2-ciclopropiltiazol-5-carboxílico (**int-EC15**). LCMS (método e) *m/z* 204.0 [M+H]⁺, *t_R* = 0.57 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 13.62 (s, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).

Síntesis del ácido 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC16**)

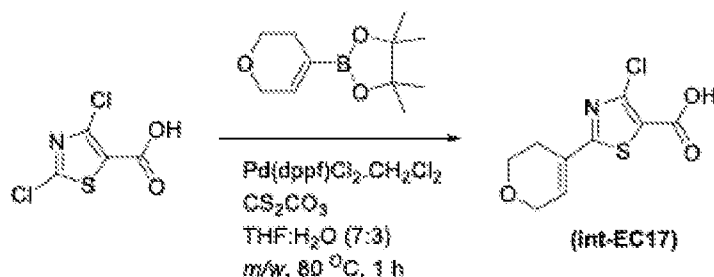
[0322]



[0323] El ácido 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC16**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC13**) excepto que el ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico se sustituyó por 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. LCMS (método b) *m/z* 279.9 [M+H]⁺, *t_R* = 0.61 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 58.8 Hz, 1H).

Síntesis del ácido 4-cloro-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC17**)

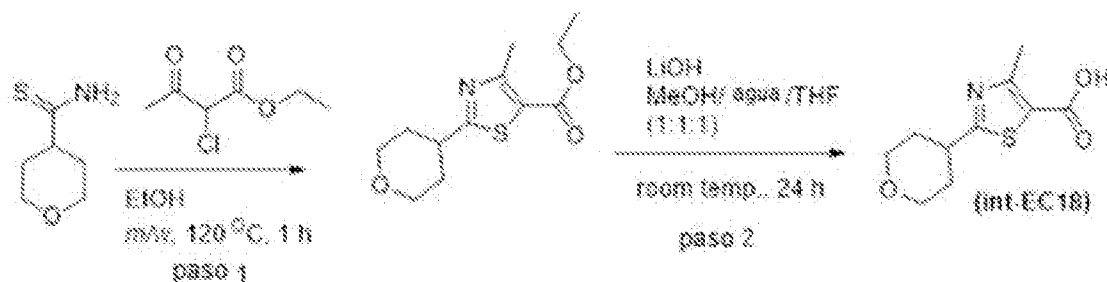
[0324]



[0325] Se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (124 mg, 0,151 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla desgasificada de carbonato de cesio (1,48 g, 4,54 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (350 mg, 1,666 mmol) y ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,515 mmol) en THF (7,07 mL) y agua (3,03 mL) y la suspensión resultante se calentó en un horno microondas a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se concentraron a presión reducida para obtener un sólido blanco que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se diluyó con solución sat. de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y después se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-cloro-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC17**). LCMS (método b) *m/z* 246,1 [M+H]⁺, *t_R* = 0,59 min.

Síntesis del ácido 4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC18**)

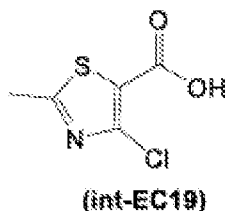
[0326]



[0327] El ácido 4-metil-2-(tetrahydro-2H-piridin-4-il)thiazol-5-carboxílico (**int-EC18**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis del ácido 4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-carboxílico (**int-EC7**), salvo que la 6-(trifluorometil)piridin-3-carbotiamida se sustituyó por tetrahydro-2 *H-piran-4-carbotiamida*. LCMS (método b) m/z 228,1 $[M+H]^+$, $t_R = 0,60$ min.

Síntesis del ácido 4-cloro-2-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC19**)

[0328]



[0329] El ácido 4-cloro-2-metiltiazol-5-carboxílico (**int-EC19**) se obtuvo utilizando un método análogo al descrito en el paso 2 para la síntesis del ácido 4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)thiazol-5-carboxílico (**int-EC13**), excepto que el ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico se sustituyó por 24,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano, $Pd(PPh_3)_4$ se sustituyó por $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y dioxano se utilizó como disolvente. LCMS (método e) m/z 177.9 $[M+H]^+$, $t_R = 0.38$ min. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 13.69 (s, 1H), 2.67 (s, 3H).

[0330] La tabla siguiente enumera los intermedios EC de tipo ácido carboxílico que se adquirieron.

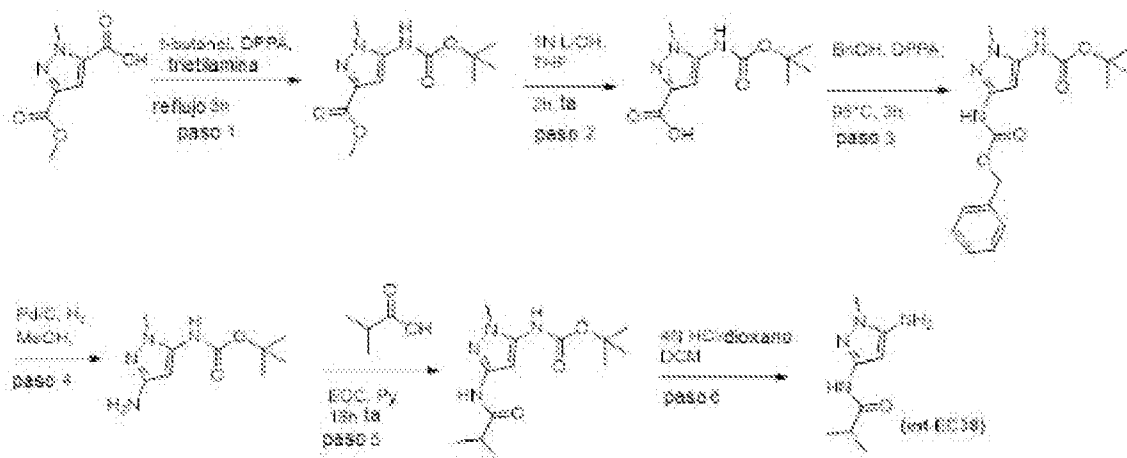
Código de intermedio	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto	Fuente
Int-EC20		Ácido 3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxílico	ABCR (AB231552)
Int-EC21		Ácido 3,4-dimetilisoxazol-5-carboxílico	ChemCollect (KL004599)

Código de intermedio	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto	Fuente
Int-EC22		ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico	enamina (EN300-29658)
Int-EC23		ácido 4-metil-2-propoxitiazol-5-carboxílico	ABCR (AB413629)
Int-EC24		Ácido 4-metilisotiazol-5-carboxílico	Fluorochem (317769)
Int-EC25		Ácido 4-etil-1,2,3-thiadiazol-5-carboxílico	enamina (EN300-13869)
Int-EC26		Ácido 4-clorotiazol-5-carboxílico	enamina (EN300-43224)
Int-EC27		Ácido 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico	UkrOrgSynthesis (BBV-5106372)
Int-EC28		Ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Lancaster (7399)
Int-EC29		Ácido 4-metilisoxazol-5-carboxílico	Atlantic (CA00708)
Int-EC30		Ácido 2-(metoximetil)-4-metiltiazol-5-carboxílico	enamina (EN300-119790)
Int-EC31		Ácido 2-etoxi-4-metiltiazol-5-carboxílico	ABCR (AB416692)
Int-EC32		Ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico	enamina (EN300-83620)

Código de intermedio	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto	Fuente
Int-EC33		Ácido 4-(trifluorometil)thiazol-5-carboxílico	ABCR (AB455230)
Int-EC34		Ácido 2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxílico	ABCR (AB303090)
Int-EC35		Ácido 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)thiazol-5-carboxílico	Aldrich (ENA388191868)
Int-EC36		Ácido 1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico	Princeton BioMolecular Research Inc.
Int-EC37		Ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	ABCR (AB352395)

Síntesis de *N*-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)isobutiramida (int-EC38)

[0331]



[0332] Paso 1: Se añadieron difenil fosforil azidato (DPPA) (9,0 mL, 40,7 mmol) y Et₃N (4,2 mL, 30,0 mmol) a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (5,0 g, 27,2 mmol) en terc-butanol (90 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna

(20-70% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo. LCMS (método b) m/z 256.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

5 **[0333]** Paso 2: Se añadió LiOH 1 M en H₂O (25 mL, 24,14 mmol) a una suspensión de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,75 mmol) en THF (45 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. El THF se evaporó y el residuo se trató con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl y la suspensión blanca resultante se agitó durante 30 min, se filtró en frío y se secó a alto vacío para dar ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico. LCMS (método b) m/z 242.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.61 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.50 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

15 **[0334]** Paso 3: Se añadieron DPPA (0,95 mL, 4,29 mmol) y Et₃N (0,44 mL, 3,15 mmol) a una solución de ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (690 mg, 2,86 mmol) en bencilalcohol (9,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se trató con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (1-metil-1*H*-pirazol-3,5-diil)dicarbamato de bencilo. LCMS (método b) m/z 347.3 $[M+H]^+$, t_R = 0.98 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

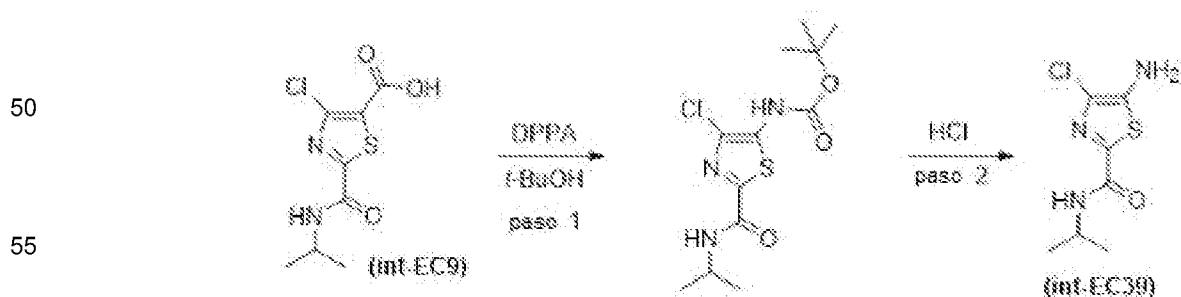
20 **[0335]** Paso 4: El (1-metil-1*H*-pirazol-3,5-diil)dicarbamato de bencilo *tert*-butilo (480 mg, 1,39 mmol) en MeOH (25 mL) se hidrogenó usando cubo de H (H₂ completo, cartucho de Pd/C, 30 °C, 1 h). A continuación, la solución se concentró para dar un producto bruto que se trató con HCl 0,5 M y acetato de etilo. La fase acuosa se hizo básica con NaOH conc. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar (3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 213.4 $[M+H]^+$, t_R = 0.55 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

30 **[0336]** Paso 5: Se añadieron piridina (171 μ L, 2,12 mmol) y EDC (162 mg, 0,848 mmol) a rt a una solución de (3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,424 mmol) y ácido isobutírico (44 μ L, 0,466 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Tras agitar a rt durante 18 h, la mezcla de reacción se trató con agua y la mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar (3-isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 283.5 $[M+H]^+$, t_R = 0.77 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

35 **[0337]** Paso 6: Se añadió HCl 4M en dioxano (1,24 mL, 4,96 mmol) a una solución de (3-isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,248 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo aceitoso se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró, se disolvió en Et₂O y se concentró para dar *N*-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)isobutiramida (**int-EC38**). LCMS (método b) m/z 183.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.39 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.25 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Síntesis de 5-amino-4-cloro-*N*-isopropiltiazol-2-carboxamida (**int-EC39**)

45 **[0338]**

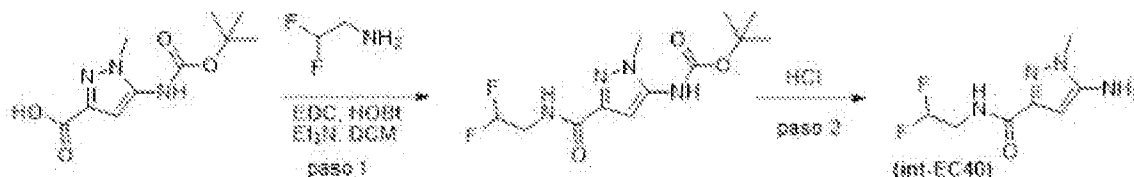


60 **[0339]** Paso 1: A una solución de ácido 4-cloro-2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-carboxílico (**int-EC9**, 1,30 g, 5,23 mmol) en *tert*-butanol (17 mL) se añadieron a temperatura ambiente difenil fosforil azida (1,75 mL, 7,84 mmol) y Et₃N (0,80 mL, 5,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 h. Tras enfriar a rt, se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se trató con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (4-cloro-2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 320.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.09 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 3.92 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0340] Paso 2: Se añadió HCl 4M en dioxano (19 mL, 78 mmol) a temperatura rt a una solución de carbamato de *tert*-butilo (4-cloro-2-(isopropilcarbamoyl)tiazol-5-ilo) (1,25 g, 3,91 mmol) en CH₂Cl₂ (39 mL) y la solución se agitó a temperatura rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo aceitoso se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró, se disolvió en Et₂O y se concentró para dar 5-amino-4-cloro-*N*-isopropiltiazol-2-carboxamida (**int-EC39**). LCMS (método b) m/z 220.2 [M+H]⁺, t_R = 0.73 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

Síntesis de 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (**int-EC40**)

[0341]

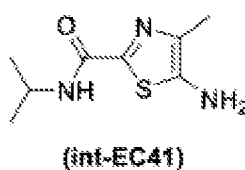


[0342] Paso 1: Se añadió EDC (574 mg, 3 mmol) a rt a una solución de ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (ver paso 2 en la síntesis de **int-EC38**) (121 mg, 0,5 mmol), 2,2-difluoroetanamina (0,042 mL, 0,6 mmol), Et₃N (0,090 mL, 0,65 mmol) y HOBT (81 mg, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 48 h. A continuación, la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. y agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (3-((2,2-difluoroetil)carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-5-yl)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 305.3 [M+H]⁺, t_R = 0.78 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.91 (tt, J = 56.1, 4.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).

[0343] Paso 2: Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,3 mL, 5,2 mmol) a rt a una solución de (3-((2,2-difluoroetil)carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-5-yl)carbamato de *tert*-butilo (79 mg 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (2,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La suspensión se concentró para dar 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (**int-EC40**). LCMS (método b) m/z 205.2 [M+H]⁺, t_R = 0.39 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.23 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 8H).

Síntesis de 5-amino-*N*-isopropil-4-metiltiazol-2-carboxamida (**int-EC41**)

[0344]



[0345] La 5-amino-*N*-isopropil-4-metiltiazol-2-carboxamida (**int-EC41**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (**int-EC40**), salvo que el ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico se sustituyó por ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-2-carboxílico y la 2,2-difluoroetanamina se sustituyó por propan-2-amina. LCMS (método b) m/z 200.2 [M+H]⁺, t_R = 0.62 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 3H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0346] Nota: El ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-2-carboxílico se obtuvo mediante el siguiente procedimiento:

Paso 1: Se añadió TFA (5,1 mL, 66,3 mmol) a rt a una solución de 5-((*tert*-butil) 2-etil 4-metiltiazol-2,5-dicarboxilato (ver paso 1 en la síntesis de **int-EC2**) (0,9 g, 3,32 mmol) en CH₂Cl₂ (33 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. A continuación, la solución de reacción se concentró y el residuo aceitoso se disolvió en CH₂Cl₂, se concentró, se disolvió con Et₂O y se concentró a alto vacío para dar ácido 2-(etoxicarbonil)-4-metiltiazol-5-carboxílico. LCMS (método b) m/z 216.1 [M+H]⁺, t_R = 0.55 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 13.87 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

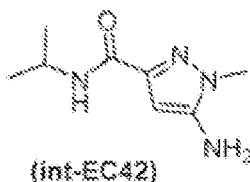
Paso 2: Se añadieron DPPA (1,10 mL, 5,02 mmol) y trietilamina (513 μ L, 3,68 mmol) a una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,72 g, 3,35 mmol) en *tert* butanol (12 mL) y la mezcla de reacción se

agitó a 95 °C durante 3 h. Tras enfriar a rt, se eliminó el disolvente, se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20-40% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo. LCMS (método b) *m/z* 287.2 [M+H]⁺, *t_R* = 1.00 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.49 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 3: Se añadió LiOH 1M en H₂O (10 mL, 10 mmol) a una suspensión de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo (0,60 g, 2,1 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 7 h. A continuación se eliminó el THF y el residuo se trató con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc. y la suspensión blanca resultante se agitó durante 30 min antes de filtrarse en frío y secarse a alto vacío para dar ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-2-carboxílico. LCMS (método b) *m/z* 259.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.62 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.37 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Síntesis de 5-amino-*N*-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC42)

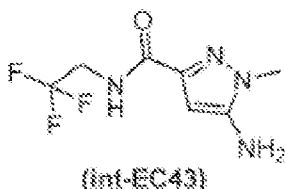
[0347]



[0348] La 5-amino-*N*-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC42) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC40), excepto que la 2,2-difluoroetanamina se sustituyó por propan-2-amina. LCMS (método b) *m/z* 183.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.46 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Síntesis de 5-amino-*N*-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC43)

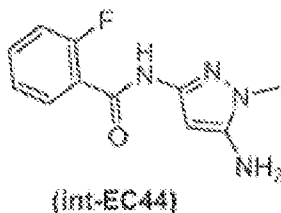
[0349]



[0350] La 5-amino-*N*-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC43) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC40), excepto que la 2,2-difluoroetanamina se sustituyó por 2,2,2-trifluoroetanamina. LCMS (v b) *m/z* 223.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.48 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 5H), 3.59 (s, 3H).

Síntesis de *N*-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-fluorobenzamida (int-EC44)

[0351]

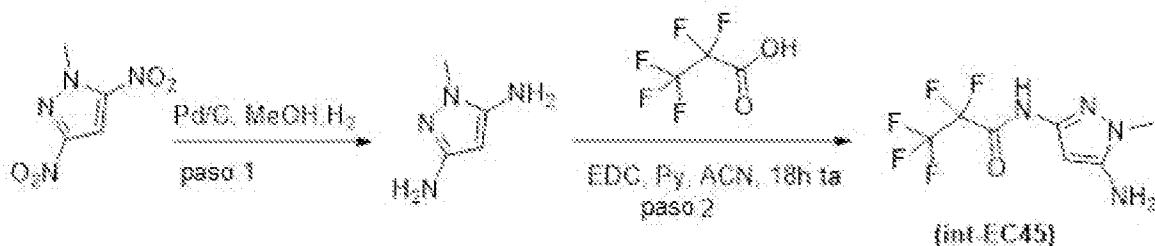


[0352] La *N*-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-fluorobenzamida (int-EC44) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la *N*-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)isobutiramida (int-EC38), excepto que el ácido isobutírico

(paso 5) se sustituyó por ácido 2-fluorobenzoico. LCMS (método b) m/z 235.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.54 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

5 Síntesis de *N*-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (int-EC45)

[0353]

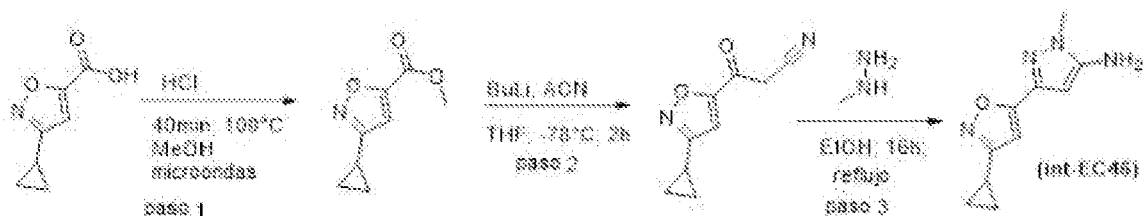


20 [0354] Paso 1: Una solución de 1-metil-3,5-dinitro-1H-pirazol (1,0 g, 5,81 mmol) en MeOH (110 mL) se hidrogenó usando cubo de H (10% Pd/C, condiciones de H_2 total, 30 °C). A continuación, la solución se concentró para dar 1-metil-1H-pirazol-3,5-diamina, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (método b) m/z 113.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.68 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.86 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).

25 [0355] Paso 2: Se añadió EDC (512 mg, 2,68 mmol) a rt a una solución de 1-metil-1H-pirazol-3,5-diamina (150 mg, 1,338 mmol), ácido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico (139 μ L, 1,34 mmol) y piridina (539 μ L, 6,69 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. A continuación, la reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (40-80% acetato de etilo en ciclohexano) para dar *N*-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (int-EC45). LCMS (método b) m/z 259.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.64 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.66 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).

Síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC46)

[0356]



40 [0357] Paso 1: Se calentó una mezcla de ácido 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxílico (1,0 g, 6,53 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (15 mL, 18,75 mmol) en un horno microondas a 100 °C durante 40 min. Después de enfriar a rt, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH y se eliminó el disolvente. Tras repetir este proceso tres veces, se obtuvo 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo. LCMS (método b) m/z 168.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.84 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 2H).

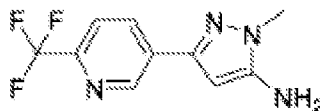
50 [0358] Paso 2: Se añadió acetonitrilo (0,687 mL, 13,16) a -78 °C a una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (8,23 mL, 13,16 mmol) en THF (25 mL). Tras agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 20 min, se añadió gota a gota a -78 °C una solución de 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (1,1 g, 6,58 mmol) en THF (25 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h antes de extinguirla añadiendo 2N HCl aq. a -78 °C. A continuación, se trató con acetato de etilo y 2N HCl y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-oxopropanenitrilo. LCMS (método b) m/z 175,1 $[M-H]^-$, t_R = 0,73 min.

60 [0359] Paso 3: Una solución de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-oxopropanenitrilo (1,2 g, 6,81 mmol) y metilhidrazina (1,0 mL, 19,10 mmol) en EtOH (60 mL) se agitó a refluxo durante 16 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en EtOH. A continuación, se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% de acetato de etilo que contenía 2% de (3,5 M NH_3 en metanol) en ciclohexano) para dar 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC46). LCMS (método b) m/z 205.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.65 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.32 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.06

- 0.96 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H).

Síntesis de 1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (int-EC47)

[0360]



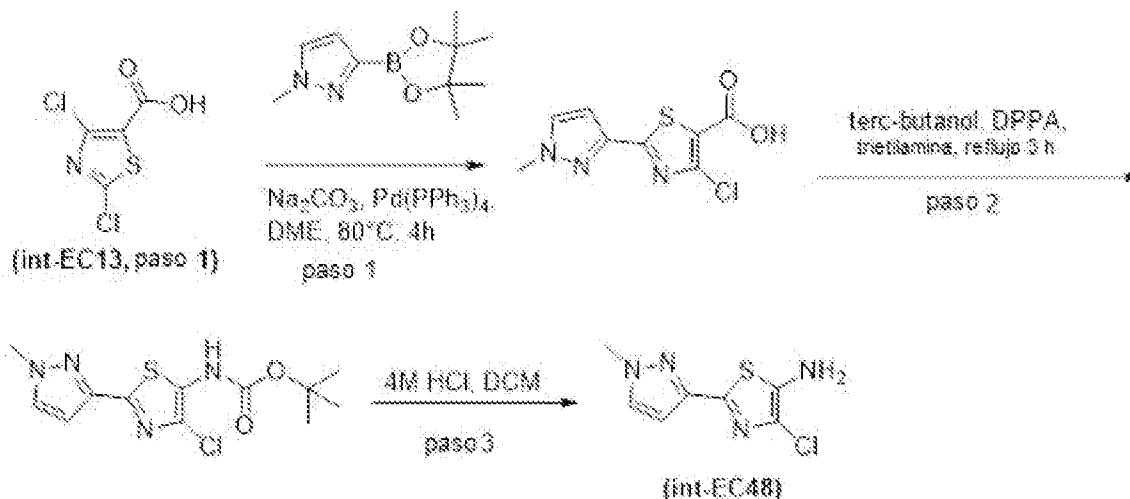
(int-EC47)

[0361] La 1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (int-EC47) se obtuvo usando un método análogo al descrito en el paso 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC46) excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato (paso 2) se sustituyó por 6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. LCMS (método b) m/z 243.1 $[M+H]^+$, $t_R = 0.75$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

[0362] Obsérvese que el 6-(trifluorometil)nicotinato de metilo se obtuvo mediante el siguiente procedimiento: Se añadió a 0 °C una solución 2M de trimetilsilildiazometano en hexano (32,7 mL, 65,4 mmol) a una solución de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (5,0 g, 26,2 mmol) en MeOH (200 mL). Tras agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, se concentró, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat., se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. LCMS (método b) m/z 206.0 $[M+H]^+$, $t_R = 0.93$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.3$, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-amina (int-EC48)

[0363]



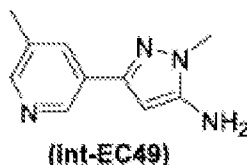
[0364] Paso 1: Una mezcla de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (578 mg, 2,78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (146 mg, 0,126 mmol), 2M Na_2CO_3 (4,4 mL, 8,8 mmol) y ácido 2,4-diclorotiazol-5-carboxílico (int-EC13, paso 1, 500 mg, 2,52 mmol) en DME (13 mL) se calentó a 80 °C durante 5 h. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se trató con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl y el precipitado blanco se filtró en frío para dar ácido 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxílico. LCMS (método b) m/z 243.9 $[M+H]^+$, $t_R = 0.52$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.84 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0365] Paso 2: Se añadieron DPPA (515 μ L, 2,34 mmol) y trietilamina (261 μ L, 1,87 mmol) a rt a una solución de ácido 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxílico (380 mg, 1,56 mmol) en *tert*-butanol (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 h. Tras enfriar a rt, se eliminó el disolvente y el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10-30% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) m/z 315.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.01$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.22 (s, 1 H) 7.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 1.49 (s, 9H).

[0366] Paso 3: Se añadió HCl 4M en dioxano (7,6 mL, 30,5 mmol) a rt a una solución de (4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,27 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 18 h antes de enfriarse a 0 °C. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a alto vacío para dar 4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-amina (**int-EC48**). LCMS (método b) *m/z* 215.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.61 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 7.75 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H) 6.55 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H) 6.37 (s, 3H) 3.85 (s, 3H).

Síntesis de 1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC49**)

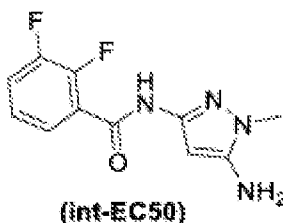
[0367]



[0368] La 1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC49**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en el paso 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**) excepto en el paso 2 donde el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato se substituyó por 5-metilnicotinato de metilo. LCMS (método b) *m/z* 189.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.38 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Síntesis de N-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida (**int-EC50**)

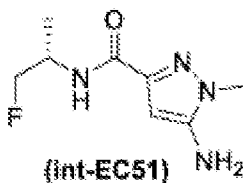
[0369]



[0370] La N-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida (**int-EC50**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la N-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)isobutiramida (**int-EC38**), excepto que el ácido isobutírico (paso 5) se substituyó por ácido 2,3-difluorobenzoico. LCMS (método b) *m/z* 253.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.58 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 11.52 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

Síntesis de (S)-5-amino-N-(1-fluoropropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (**int-EC51**)

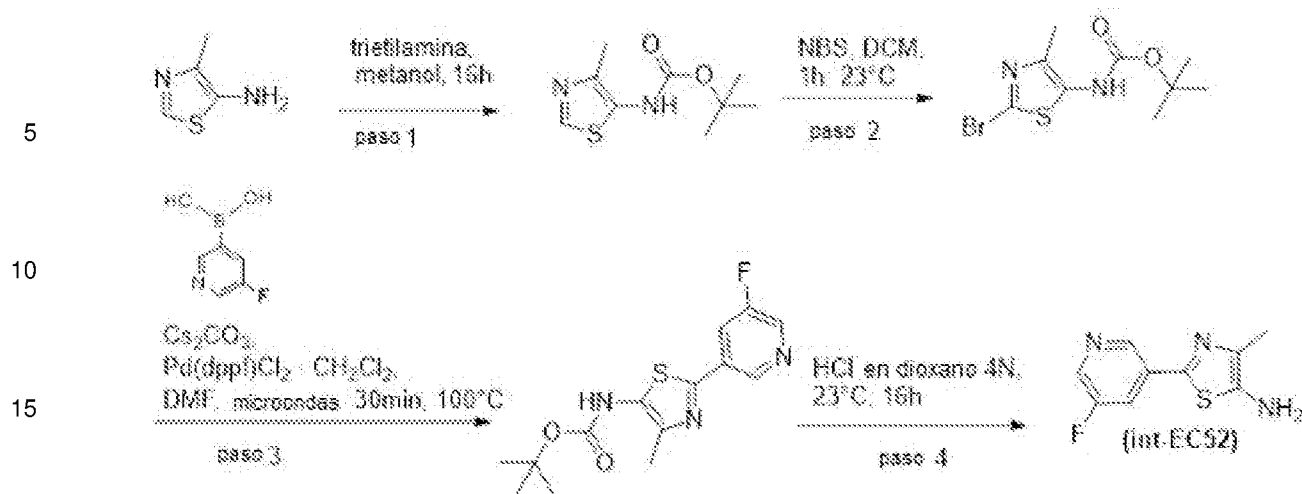
[0371]



[0372] (S)-5-amino-N-(1-fluoropropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (**int-EC51**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de 5-amino-N-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (**int-EC40**), excepto que 2,2-difluoroetanamina se substituyó por (S)-1-fluoropropan-2-amina (paso 3). LCMS (método b) *m/z* 201.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.42 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) is ppm 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.16 (s, 3H), 4.53 - 4.10 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-amina (**int-EC52**)

[0373]



20 **[0374]** Paso 1: Una solución de dicarbonato de *tert*-butilo (2,237 mL, 9,63 mmol) en metanol (20 mL) se añadió gota a gota a 0 °C a una mezcla de 4-metil-1,3-tiazol-5 amina (1,0 g, 8,76 mmol) y trietilamina (3,66 mL, 26,3 mmol) en metanol (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución se lavó con agua y NaHCO₃ sat., se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (5-30% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) *m/z* 215.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.81 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

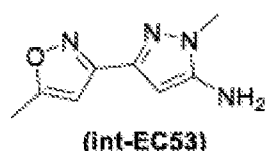
30 **[0375]** Paso 2: Se añadió NBS (0,640 g, 3,59 mmol) a rt a una solución de (4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (0,70 g, 3,27 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar (2-bromo-4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) *m/z* 293.0 [M+H]⁺, *t_R* = 1.08 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 10.23 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

35 **[0376]** Paso 3: Se añadió PdCl₂dppf (52,4 mg, 0,072 mmol) a temperatura rt a una mezcla desgasificada de (2-bromo-4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,239 mmol), ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (33,6 mg, 1,239 mmol) y carbonato de cesio (389 mg, 1,194 mmol) en DMF (2,5 mL) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 30 min. Tras enfriar a rt, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de Celite. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 μm, 30*100 mm, Eluyente A: H₂O + 7,3 mM NH₄OH, B: CH₃CN + 7,3 mM NH₄OH, Gradiente: 20 a 99% B en 12,5 min retención 2,5 min, Caudal 45 mL/min) para dar (2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método b) *m/z* 310.1 [M+H]⁺, *t_R* = 1.07 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

45 **[0377]** Paso 4: El (2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (20 mg, 0,065 mmol) se trató con HCl 4M en dioxano (3 mL, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró para dar 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-amina (**int-EC52**). LCMS (método b) *m/z* 210,0 [M+H]⁺, *t_R* = 0,67 min.

Síntesis de 1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC53**)

50 **[0378]**

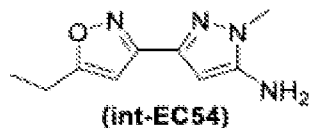


60 **[0379]** La 1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC53**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en el paso 3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-oxopropanenitrilo se sustituyó por 3-(5-metilisoxazol-3-il)-3-oxopropanenitrilo. LCMS (método b) *m/z* 179.0 [M+H]⁺, *t_R* = 0.52 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 6.38 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

65 **Síntesis de 3-(5-etilisoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC54**)**

[0380]

5



10

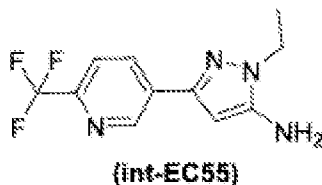
[0381] 3-(5-etilisoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC54**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (paso 2) se sustituyó por 5-etilisoxazol-3-carboxilato de etilo. LCMS (método b) m/z 193.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.64 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.41 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.76 (qd, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

15

Síntesis de 1-etil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC55)

[0382]

20



25

30

[0383] La 1-etil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC55**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (paso 2) se sustituyó por 6-(trifluorometil)nicotinato de metilo y la hidracina de metilo (paso 3) se sustituyó por hidracina de etilo. LCMS (método b) m/z 257.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.83 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.9, 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

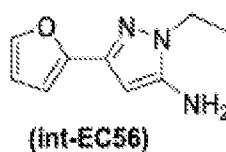
35

[0384] Nótese que el 6-(trifluorometil)nicotinato de metilo se obtuvo usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC47**).

Síntesis de 1-etil-3-(furano-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC56)

[0385]

40



45

50

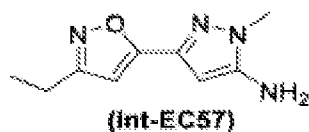
[0386] La 1-etil-3-(furan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC56**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (paso 2) se sustituyó por 3-(furan-2-il)-3-oxopropanenitrilo y la metilhidrazina (paso 3) se sustituyó por etilhidrazina. LCMS (método b) m/z 178.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.59 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

55

Síntesis de 3-(3-etilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC57)

[0387]

60



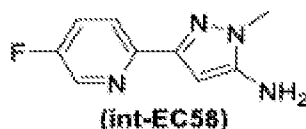
65

[0388] 3-(3-etilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC57**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el ácido 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxílico (paso 1) se sustituyó por ácido 3-etilisoxazol-5-carboxílico. LCMS (método b) m/z 193.1

$[M+H]^+$, $t_R = 0.62$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.50 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Síntesis de 3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC58)

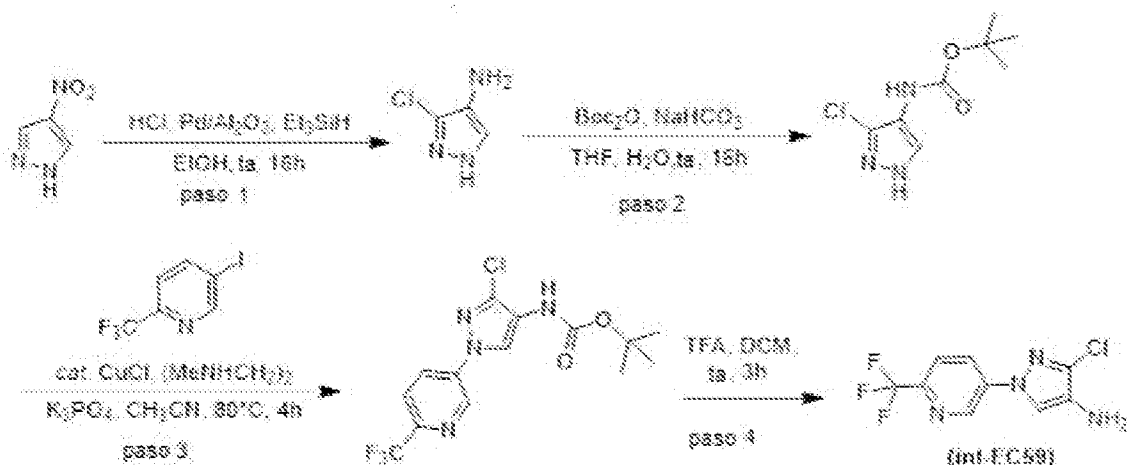
[0389]



[0390] 3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC58) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC46), excepto que el ácido 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxílico (paso 1) se sustituyó por ácido 5-fluoropicolínico. LCMS (método b) m/z 193.1 $[M+H]^+$, $t_R = 0.54$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

Síntesis de 3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (int-EC59)

[0391]



[0392] Paso 1: Se añadió HCl concentrado (14,5 mL) a rt a una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (2,0 g, 17,7 mmol) en EtOH (24 mL) y mientras se agitaba se purgó la mezcla con argón durante 10 min. A continuación se añadió Pd sobre alúmina (113 mg), seguido de la adición lenta de trietilsilano (11,3 mL, 70,7 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y se separó la mezcla bifásica. La fase inferior se concentró con ayuda de acetonitrilo que se añadió a la mezcla varias veces hasta obtener un sólido. A continuación, el sólido se suspendió en acetonitrilo y se filtró. Tras lavar con acetonitrilo y secar al vacío, se obtuvo 3-cloro-1H-pirazol-4-amina como sal HCl. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.50 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).

[0393] Paso 2: Se añadió Boc₂O (3,74 g, 17,1 mmol) a rt a una mezcla de 3-cloro-1H-pirazol-4-amina (2,4 g, 15,6 mmol) y NaHCO₃ (2,88 g, 34,3 mmol) en THF (28 mL)/H₂O (2,8 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla se trató con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un aceite. Tras tratarla con ciclohexano y calentarla brevemente, se formó una suspensión que se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó para dar (3-cloro-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo LCMS (método b): m/z 218.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.75$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

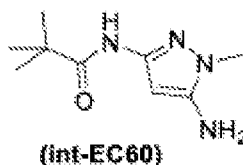
[0394] Paso 3: (3-cloro-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (408 mg, 1,5 mmol), 5-yodo-2-(trifluorometil)piridina (491 mg, 1,8 mmol), K₃PO₄ (637 mg, 3 mmol) y CuCl (30 mg, 0,3 mmol) en acetonitrilo seco (6 mL). 3 mmol en acetonitrilo seco (6 mL) se trató con *N,N'*-dimetiletilendiamina (331 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Tras enfriar a rt, la mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró, se redisolvió en acetonitrilo (10 mL) y se trató con agua (20 mL) para obtener un sólido que se filtró y se lavó con agua. A continuación, el sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo LCMS (método b) m/z 363.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.23$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.48 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).

[0395] Paso 4: El (3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (330 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (0,91 mL) se trató con TFA (0,91 mL, 11,8 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se trató con NaHCO₃ sat. aq.. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (**int-EC59**). LCMS (método b) m/z 263.1 [M+H]⁺, t_R = 0.90 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H).

Síntesis de *N*-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)pivalamida (**int-EC60**)

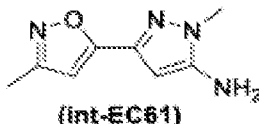
[0396]



[0397] La *N*-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)pivalamida (**int-EC60**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la *N*-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)isobutiramida (**int-EC38**), excepto que el ácido isobutírico (paso 5) se sustituyó por ácido pivalico. LCMS (método b) m/z 197.2 [M+H]⁺, t_R = 0.48 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 10.88 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

Síntesis de 1-metil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina (**int-EC61**)

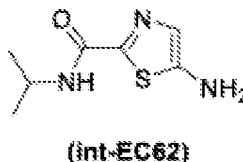
[0398]



[0399] La 1-metil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina (**int-EC61**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (paso 2) se sustituyó por 3-metilisoxazol-5-carboxilato de metilo. LCMS (método b) m/z 179.1 [M+H]⁺, t_R = 0.51 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 6.46 (s, 1H); 5.69 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). (NH₂ no visto).

Síntesis de 5-amino-*N*-isopropiltiazol-2-carboxamida (**int-EC62**)

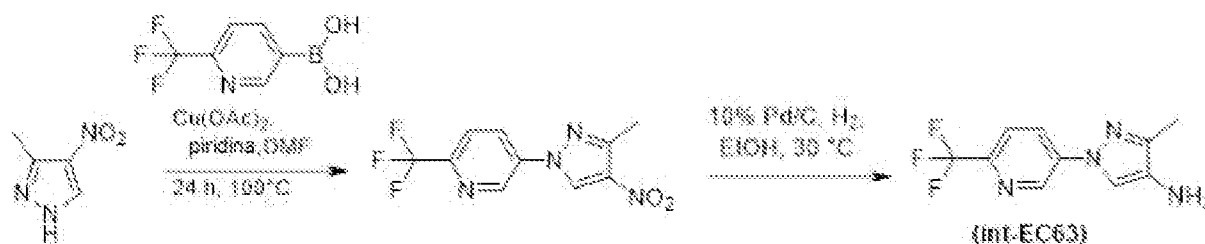
[0400]



[0401] La 5-amino-*N*-isopropiltiazol-2-carboxamida (**int-EC62**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (**int-EC40**), salvo que el ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico se sustituyó por ácido 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)thiazol-2-carboxílico y la 2,2-difluoroetanamina se sustituyó por propan-2-amina. LCMS (método b) m/z 186,1 [M+H]⁺, t_R = 0,54 min.

Síntesis de 3-metil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (**int-EC63**)

[0402]

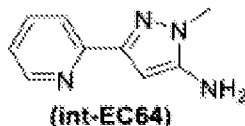


[0403] Paso 1: A una solución de 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,0 g, 7,87 mmol) en DMF (100 mL) se añadió ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (2,253 g, 11,80 mmol), Cu(OAc)₂ (0,471 g, 2,36 mmol) y piridina (0,255 mL, 3,15 mmol) y la solución se agitó bajo atmósfera de oxígeno a 100 °C durante 24 h. Tras enfriar a rt, se evaporó la DMF y el residuo se diluyó en acetato de etilo y se extrajo con H₂O. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron y evaporaron hasta sequedad para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (0-60% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 5-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)piridina. LCMS (método b) *m/z* 273.0 [M+H]⁺, *t_R* = 1.08 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.82 (s, 1H), 9.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

[0404] Paso 2: Una solución de 5-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)piridina (1,12 g, 4,11 mmol) en etanol (100 mL) se hidrogenó usando cubo de H (10% Pd/C, 1 atm, 30 °C). A continuación, la solución se concentró y el producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con 2N HCl. La capa acuosa se volvió básica con 2N NaOH y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 3-metil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (**int-EC63**). LCMS (método b) *m/z* 243.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.76 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

Síntesis de 1-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC64**)

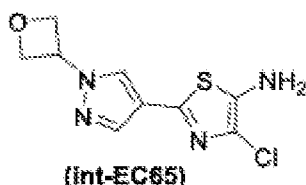
[0405]



[0406] La 1-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC64**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en el paso 3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-oxopropanenitrilo se sustituyó por 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanenitrilo. LCMS (método b) *m/z* 175.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.36 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-(1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-5-amina (**int-EC65**)

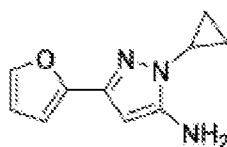
[0407]



[0408] La 1-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC64**) se obtuvo usando un método análogo al descrito o la síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-amina (**int-EC48**), excepto que 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol(paso 2) se sustituyó por 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. LCMS (método b) *m/z* 257.0 [M+H]⁺, *t_R* = 0.56 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 4H).

Síntesis de 1-ciclopropil-3-(furano-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**int-EC66**)

[0409]

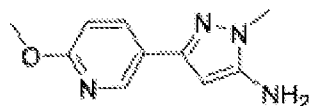


(int-EC66)

[0410] La 1-ciclopropil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-amina (**int-EC66**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en el paso 3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-oxopropanenitrilo se sustituyó por 3-(furan-2-il)-3-oxopropanenitrilo y metilhidrazina se sustituyó por ciclopropilhidrazina. LCMS (método b) m/z 190.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.64 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 4H).

Síntesis de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (int-EC67)

[0411]

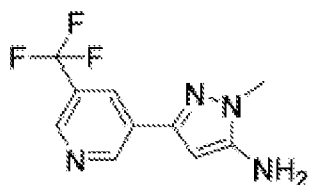


(int-EC67)

[0412] 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC67**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo se sustituyó por 6-metoxinicotinato de metilo. LCMS (método b) m/z 205.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.57 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

Síntesis de 1-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (int-EC68)

[0413]

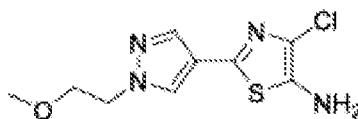


(int-EC68)

[0414] La 1-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (**int-EC68**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo se sustituyó por 5-(trifluorometil)nicotinato de metilo. LCMS (método b) m/z 243.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.74 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.60 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-amina (int-EC69)

[0415]



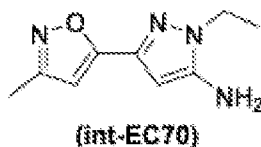
(int-EC69)

[0416] Se obtuvo 4-cloro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-amina (**int-EC69**) usando un método análogo al descrito o la síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-amina (**int-EC48**), excepto que 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (paso 2) se sustituyó por 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. LCMS (método b) m/z 259.0 $[M+H]^+$, t_R = 0.62 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.11 (s, 3H), 4.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H).

Síntesis de 1-etil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC70)

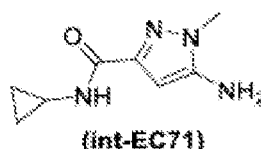
[0417]



[0418] La 1-etil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC70) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC46), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo (paso 2) se sustituyó por 3-metilisoxazol-5-carboxilato de metilo y la hidracina de metilo (paso 3) se sustituyó por hidracina de etilo. LCMS (método b) m/z 193.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.58 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.44 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de 5-amino-*N*-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC71)

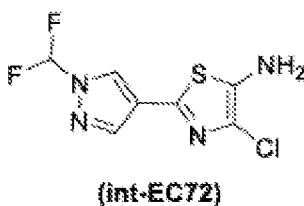
[0419]



[0420] La 5-amino-*N*-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC71) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-*N*-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (int-EC40), excepto que la 2,2-difluoroetanamina se sustituyó por ciclopropilamina. LCMS (método b) m/z 181.2 $[M+H]^+$, t_R = 0.38 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 0.69 - 0.45 (m, 4H). (NH_3^+ no observado).

Síntesis de 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-5-amina (int-EC72)

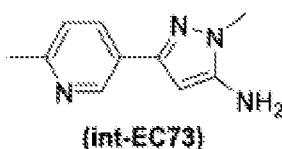
[0421]



[0422] Se obtuvo 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-5-amina (int-EC72) usando un método análogo al descrito o la síntesis de 4-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-amina (int-EC48), excepto que 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (paso 2) se sustituyó por 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. LCMS (método b) m/z 251.1 $[M+H]^+$, t_R = 0.73 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, J = 58.9 Hz, 1H). (NH_3^+ oculto en el pico de agua).

Síntesis de 1-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina (int-EC73)

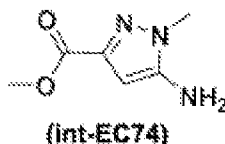
[0423]



[0424] La 1-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (**int-EC73**) se obtuvo usando un método análogo al descrito en los pasos 2-3 para la síntesis de 3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**int-EC46**), excepto que el 3-ciclopropilisoxazol-5-carboxilato de metilo se sustituyó por 6-metilnicotinato de metilo. LCMS (método b) m/z 189.1 $[M+H]^+$, $t_R = 0.35$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

Síntesis de metil 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**int-EC74**)

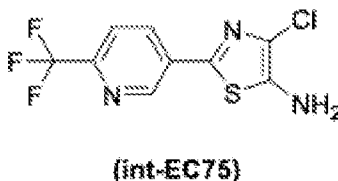
[0425]



[0426] El 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**int-EC74**) se obtuvo utilizando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-4-cloro- *N*-isopropiltiazol-2-carboxamida (**int-EC39**), salvo que el ácido 4-cloro-2-(isopropilcarbamioil)tiazol-5-carboxílico se sustituyó por el ácido 3-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico LCMS (método b) m/z 156.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.36$ min. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6.89 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-amina (**int-EC75**)

[0427]



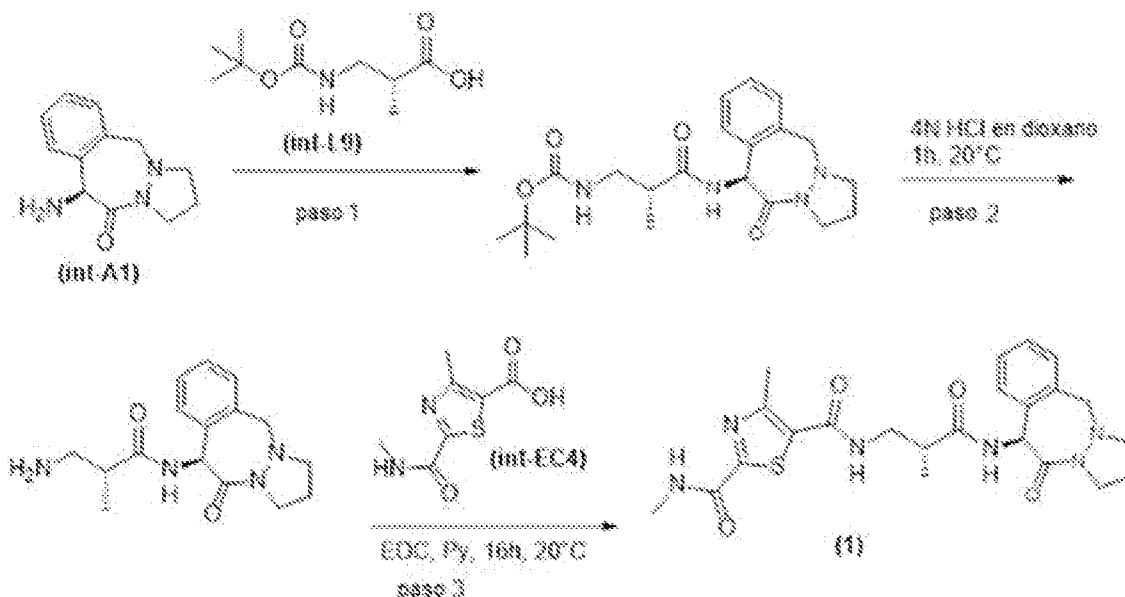
[0428] La 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-amina (**int-EC75**) se obtuvo usando un método análogo al descrito para la síntesis de la 5-amino-4-cloro-*N*-isopropiltiazol-2-boxamida (**int-EC39**), excepto que el ácido 4-cloro-2-(isopropilcarbamioil)tiazol-5-carboxílico (**int-EC9**) se sustituyó por el ácido 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxílico (**int-EC6**). LCMS (método b) m/z 280.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.00$ min. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H).

[0429] La tabla siguiente enumera los intermedios EC de tipo amina que se adquirieron.

Código de intermedio	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto	Fuente
Int-EC76		3,3,3-Trifluoropropan-1-amina	ABCR (AB231459)
Int-EC77		2-fluoroanilina	ABCR (AB103830)
Int-EC78		2,6-dimetilanilina	ABCR (AB116158)

Síntesis de Compuestos Ejemplares

[0430] Ejemplo 1: *N*⁶,4-dimetil-*N*⁵-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida (**1**)



[0431] Paso 1: A una solución de (*S*)-10-amino-2,3,5,10-tetrahidro-1*H*,11*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11-ona (**int-A1**) (5,0 g, 11,12 mmol) en CH₃CN (50 mL), se añadió ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (**int-L9**) (2,26 g, 11,12 mmol), DIPEA (5,83 mL, 33,4 mmol) y TOTU (3,65 g, 11,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 1N HCl y NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite que se trató con Et₂O frío para cristalizar el producto. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método a) *m/z* 403.1 [M+H]⁺, *t_R* = 0.92 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,62 - 3,43 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). 2,4 (s, 2H), 3,62 - 3,43 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0432] Paso 2: El ((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (4,92 g, 11,0 mmol) se disolvió en HCl 4N (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadió CH₃CN/Et₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con Et₂O frío i se secó al vacío para dar (*R*)-3-amino-2-metil-*N*-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)propanamida. LCMS (método a) *m/z* 303 [M+H]⁺, *t_R* = 0.41 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 8,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 2,11 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

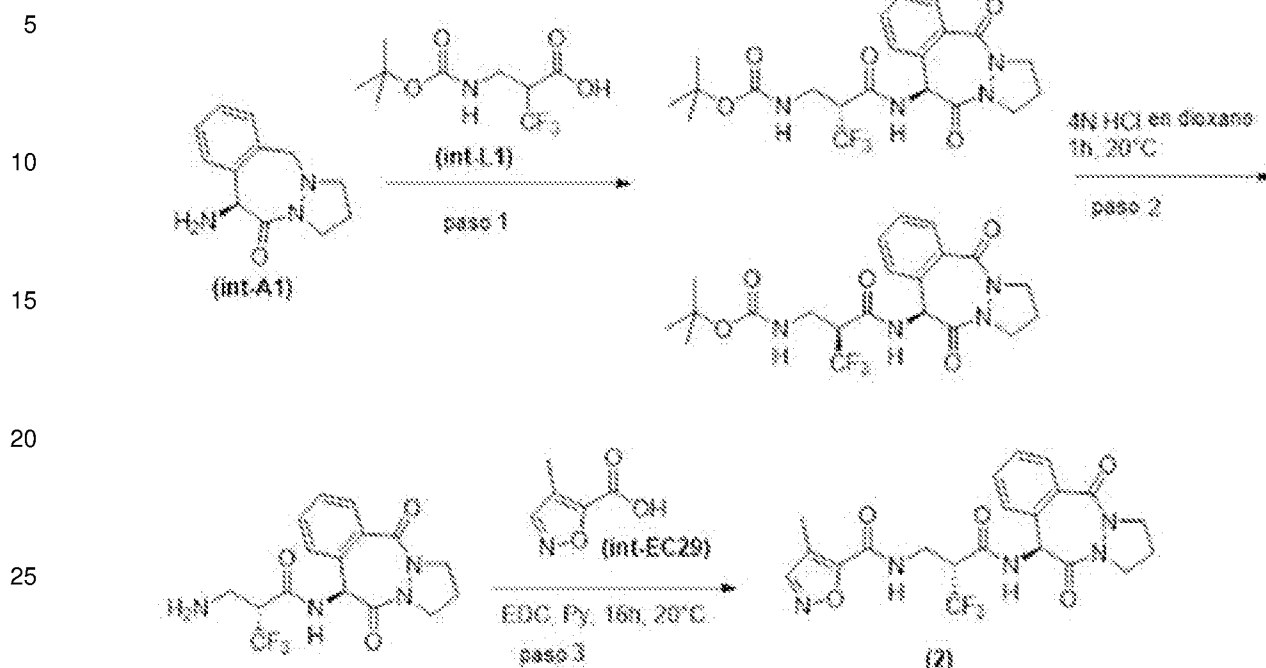
[0433] Paso 3: Se añadieron ácido 4-metil-2-(metilcarbamoil)tiazol-5-carboxílico (**int-EC4**) (10 mg, 0,04 mmol) i EDC (14,71 mg, 0,077 mmol) a una solución de (*R*)-3-amino-2-metil- *N*-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)propanamida (13 mg, 0,038 mmol) en piridina (2 mL) i la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD 5 μm, 30*100 mm, Caudal: 40 mL/min, CH₃CN: 5 min a 5%, 25 min a

[0434] 60%) para producir *N*⁶,4-dimetil- *N*⁶-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida (**1**). LCMS (método b) *m/z* 485.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.73 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 8,84 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,63 - 3,40 (m, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[0435] Alternativamente, el producto resultante se trituró en MTBE (o acetonitrilo) y la suspensión se filtró para obtener el sólido. A continuación, el sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del ejemplo 1 en forma cristalina.

Ejemplo 2: *N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-trifluoropropil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida (**2**)

[0436]



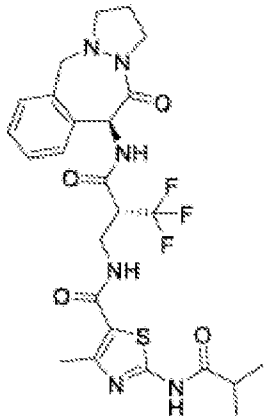
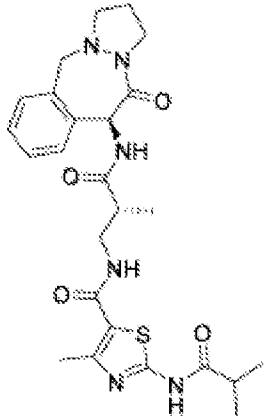
[0437] Paso 1. A una mezcla de (*S*)-10-amino-2,3-dihidrobenzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepina-5,11(1*H*,10*H*)-diona (550 mg, 2.1 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió ácido 2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3,3,3-trifluoropropanoico (**int-L1**) (528 mg, 2.1 mmol), TOTU (674 mg, 2.1 mmol) y DIPEA (1.1 mL, 6.2 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 1N HCl y con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una mezcla de estereoisómeros. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-30% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar el isómero deseado ((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoyl)-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (condición a) *m/z* 471.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.99 min.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.06 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

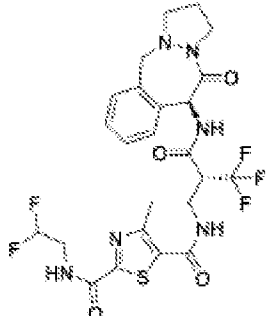
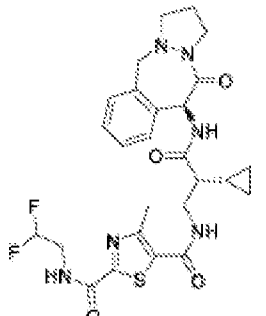
[0438] Paso 2. Una mezcla de ((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoyl)-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 0.8 mmol) en HCl 4M en dioxano (10 mL, 40 mmol) se agitó a rt durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se trató con CH₃CN y Et₂O. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O frío i se secó al vacío para dar (*R*)-2-(aminometil)- *N*-((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)-3,3,3-trifluoropropanamida como sal HCl que se utilizó sin más purificación en el siguiente paso. LCMS (condición a) *m/z* 371.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.35 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 9.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H).01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H).

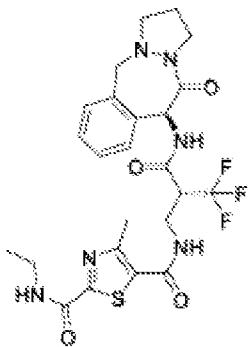
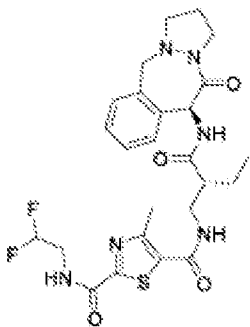
[0439] Paso 3. El ácido 4-metilisoxazol-5-carboxílico (**int-EC29**) (80 mg, 0.20 mmol) i EDC (75 mg, 0.39 mmol) se añadieron a rt a una mezcla de (*R*)-2-(aminometil)-*N*-((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)-3,3,3-trifluoropropanamida (50 mg, 0.39 mmol) en piridina (2 mL) i la mezcla se agitó a rt durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con solución de NH₄Cl, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener *N*-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoyl)-3,3,3-trifluoropropil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida (**2**). HPLC (condición a) *m/z* 480.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.78 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 9.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 1H).96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H).

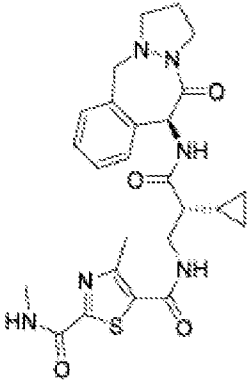
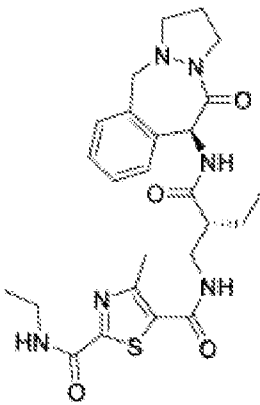
[0440] La Tabla 1 muestra compuestos de ejemplo adicionales (Ejemplos 3-61) que se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 o Ejemplo 2. Se enumeran los intermedios apropiados utilizados en cada paso, junto con las condiciones de acoplamiento para el paso 3.

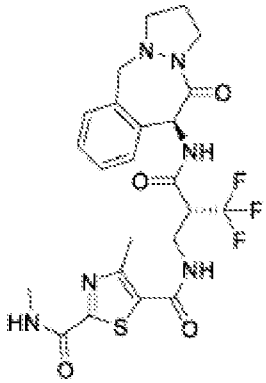
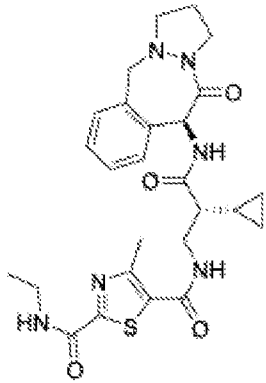
Tabla 1

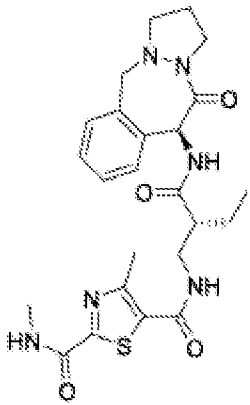
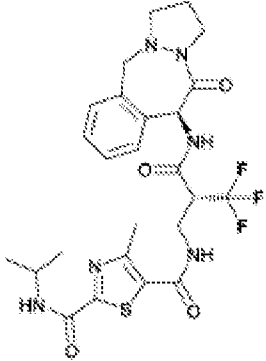
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
3			2- isobutiramido -4-metil-N- ((R)-3,3,3- trifluoro-2- (((S)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)p ropil)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L1 Paso 3: int- EC1; EDC, piridina	m/z 567,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,24 (s, 1H), 9,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,31 – 4,17 (m, 3H), 3,77 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 1H), 1,12 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 6H).
4			2- isobutiramido -4-metil-N- ((R)-2-metil- 3-oxo-3-(((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: int- EC1; EDC, piridina	m/z 513,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,20 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,63 – 3,42 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,11 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

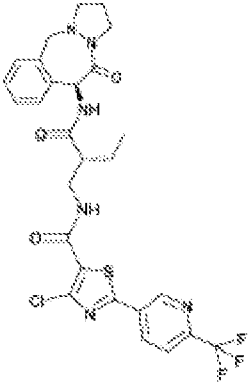
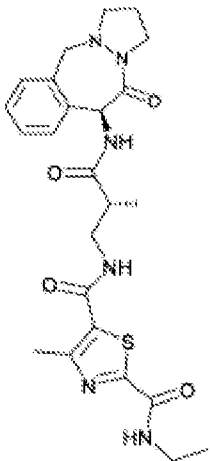
Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
5		<i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-4-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)carbamoyl)propil)thiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L1 Paso 3: int-EC3; EDC, piridina	<i>m/z</i> 589,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,93 min (LC/MS condición a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,22 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 9,17 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,84 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,15 (tt, <i>J</i> = 55,9, 4,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,77 – 3,60 (m, 4H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H).
6		<i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)- <i>N</i> ⁶ -(2,2-difluoroetil)-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L2 Paso 3: int-EC3; EDC, piridina	<i>m/z</i> 561,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,90 min (LC/MS condición a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,19 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,48 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (tt, <i>J</i> = 56,4, 3,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 2,18 – 1,99 (m, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 1H), 0,63 – 0,48 (m, 1H), 0,48 – 0,35 (m, 2H), 0,34 – 0,21 (m, 1H).

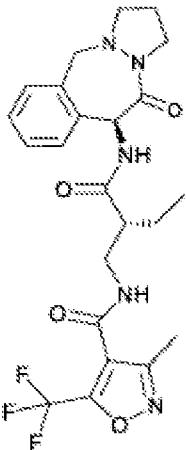
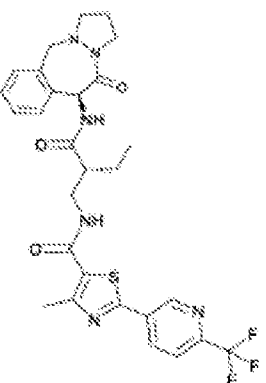
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
7			<i>N</i> ² -etil-4-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoil)propil)thiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L1 Paso 3: int-EC2; EDC, piridina	<i>m/z</i> 553,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,91 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,67 (m, 6H), 3,26 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,11 (s, 3H)
8			<i>N</i> ² -(2,2-difluoroetil)-4-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoil)butil)thiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC3; EDC, piridina	<i>m/z</i> 549,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,87 min (LCMS condición a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 – 9,10 (m, 1H), 8,48 – 8,33 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,34 – 5,94 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 3,58 – 3,35 (m, 4H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,59 – 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
9			<i>N</i> ²-((<i>R</i>)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)- <i>N</i> ²,4-dimetiltiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L2 Paso 3: int-EC4; EDC, piridina	<i>m/z</i> 511,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,79 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 – 8,78 (m, 1H), 8,42 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,56 – 3,52 (m, 4H), 3,35 – 3,25 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 2H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 1H), 0,59 – 0,48 (m, 1H), 0,46 – 0,35 (m, 2H), 0,30 – 0,18 (m, 1H).
10			<i>N</i> ²-etil-4-metil- <i>N</i> ²-((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)carbamoyl)butil)thiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC2; EDC, piridina	<i>m/z</i> 513,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,85 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,31 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 3,21 (m, 5H), 3,17 (ddd, <i>J</i> = 11,4, 7,5, 2,6 Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,60 – 1,40 (m, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

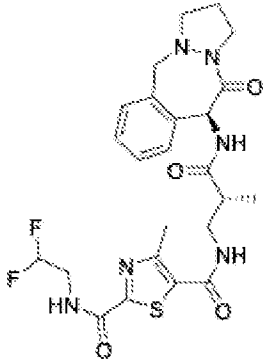
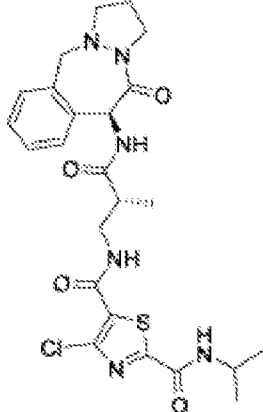
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
11			<i>N</i> ² ,4-Dimetil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)propil)thiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L1 Paso 3: int-EC4; EDC, piridina	<i>m/z</i> 539,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,85 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,91 – 8,84 (m, 1H), 8,81 – 8,73 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 2,17 – 2,00 (m, 1H).
12			<i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)amino)propil)- <i>N</i> ² -etil-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L2 Paso 3: int-EC2; EDC, piridina	<i>m/z</i> 525,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,88 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,60 – 3,41 (m, 4H), 3,28 – 3,20 (m, 3H), 3,19 – 3,12 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 – 2,27 (m, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,94 – 0,81 (m, 1H), 0,60 – 0,46 (m, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,31 – 0,16 (m, 1H).

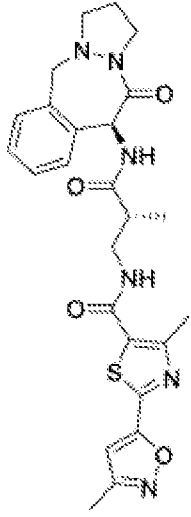
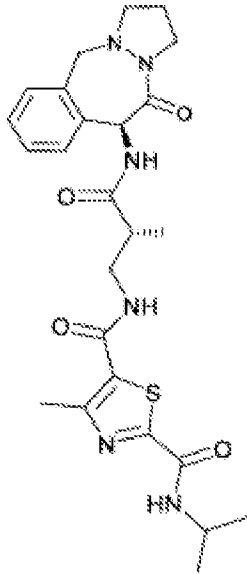
Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
13		<i>N</i> ² ,4-Dimetil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butil)thiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC4; EDC, piridina	<i>m/z</i> 499,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,78 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88 – 8,81 (m, 1H), 8,41 – 8,33 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,54 – 3,50 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,37 – 3,25 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,58 – 1,41 (m, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
14		<i>N</i> ² -isopropil-4-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)propil)thiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L1 Paso 3: int-EC5; EDC, piridina	<i>m/z</i> 567,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,98 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,15 – 4,03 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (dd, <i>J</i> = 20,8, 10,4 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,19 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H).

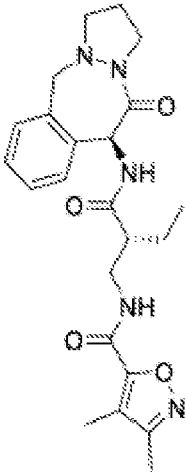
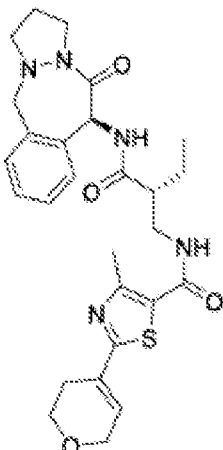
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
15			4-cloro- <i>N</i> - ((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)b util)-2-(6- (trifluorometil)piridin-3- il)tiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC6; EDC, piridina	<i>m/z</i> 607,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,15 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,44 – 8,32 (m, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,13 (m, 2H), 7,12 – 6,93 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,68 – 3,39 (m, 5H), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,22 – 2,00 (m, 1H), 1,71 – 1,43 (m, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H).
16			<i>N</i> ⁶ -etil-4- metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)- 2-metil-3- oxo-3-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)tiazol-2,5- dicarboxamid a	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: int- EC2; EDC, piridina	<i>m/z</i> 499,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,81 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,42 – 8,31 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,55 – 3,51 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 5H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,15 – 1,04 (m, 6H).

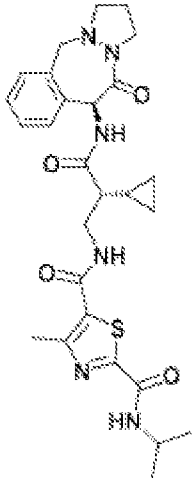
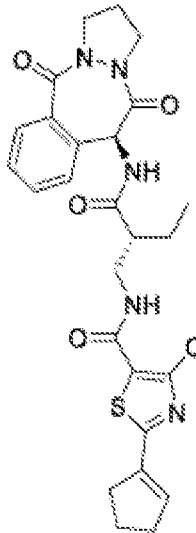
Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
17		3-metil- <i>N</i> - (((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)b util)-5- (trifluorometil)isoxazol-4- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC20 reemplazó a int-EC1; EDC, piridina	<i>m/z</i> 494,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,99 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
18		4-metil- <i>N</i> - (((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)b util)-2-(6- (trifluorometil)piridin-3- il)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC7; EDC, piridina	<i>m/z</i> 487,1 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,09 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,28 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 8,35 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,62 – 1,45 (m, 2H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

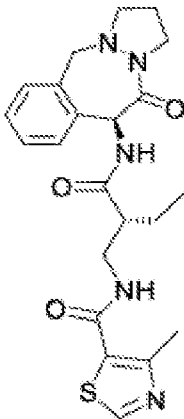
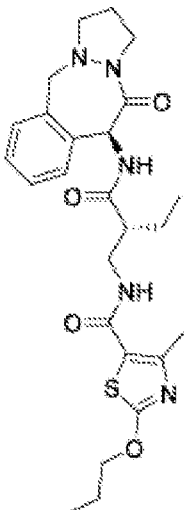
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
19		N²-isopropil- 4-metil-N⁶- ((R)-2-(((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b util)thiazol-2,5- dicarboxamid a	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC5; EDC, piridina	<i>m/z</i> 527,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,92 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,43 – 8,31 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,59 – 1,43 (m, 2H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
20		4-metil-2-(3- metilisoxazol- 5-il)-N-((R)-2- (((S)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b util)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC8; EDC, piridina	<i>m/z</i> 523,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,93 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,47 – 8,34 (m, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,41 (m, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,60 – 1,44 (m, 2H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

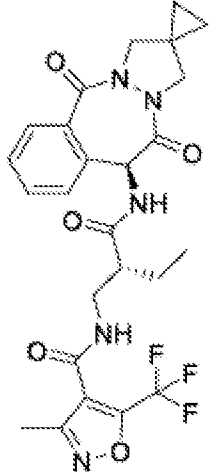
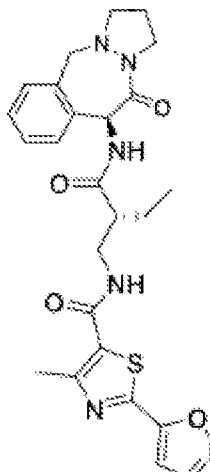
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
21		<i>N</i> ⁶ -(2,2-difluoroetil)-4-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-metil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)amino)propil)thiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L9 Paso 3: int-EC3; EDC, piridina	<i>m/z</i> 535,2 [M+H] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,83 min (LCMS condición a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 – 9,14 (m, 1H), 8,46 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,14 (tt, <i>J</i> = 55,8, 4,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (t, <i>J</i> = 15,2 Hz, 2H), 3,57 – 3,39 (m, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,09 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
22		4-cloro- <i>N</i> ⁶ -isopropil- <i>N</i> ⁶ -((<i>R</i>)-2-metil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)amino)propil)thiazol-2,5-dicarboxamid a	Paso 1: int-A1 e int-L9 Paso 3: int-EC9; EDC, piridina	<i>m/z</i> 533,2 [M+H] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,94 min (LCMS condición a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,47 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 3H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

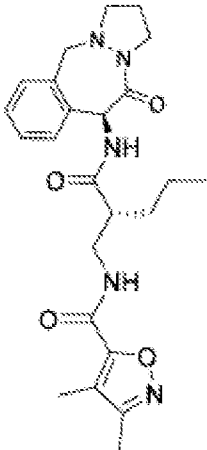
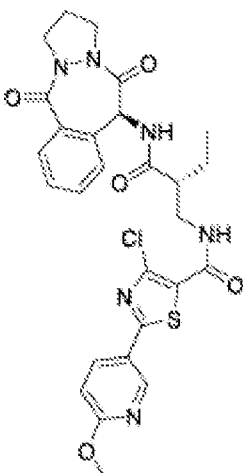
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
23			4-metil-N- (((R)-2-metil- 3-oxo-3-(((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)-2-(3- metilisoxazol- 5-il)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: int- EC8; EDC, piridina	m/z 509,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min (LCMS condición a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 – 8,36 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
24			N ⁶ -isopropil- 4-metil-N ⁶ - (((R)-2-metil- 3-oxo-3-(((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)thiazol-2,5- dicarboxamid a	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: int- EC5; EDC, piridina	m/z 513,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,46 – 8,33 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,22 (m, 3H), 3,17 (ddd, J = 10,9, 7,1, 2,6 Hz, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

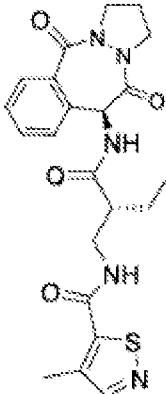
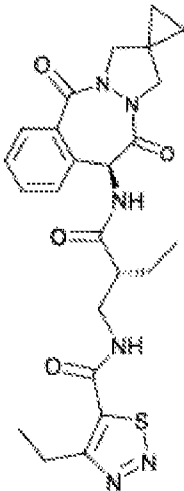
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
25			3,4-Dimetil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2- (((<i>S</i>)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b utili)isoxazol- 5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC21; T3P, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 1 h a 20 °C	<i>m/z</i> 440,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,80 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 2H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
26			2-(3,6- dihidro-2 <i>H</i> - piran-4-il)-4- metil- <i>N</i> -((<i>R</i>)- 2-(((<i>S</i>)-11- oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b utili)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC10; EDC, piridina	<i>m/z</i> 524,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,87 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 4H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 4H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,58 – 1,43 (m, 2H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

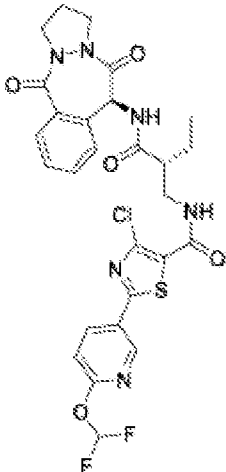
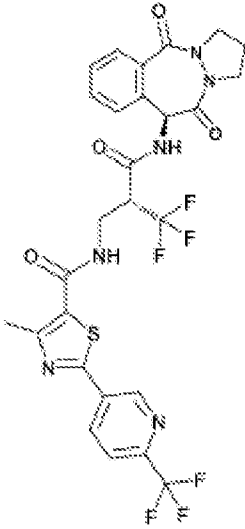
Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
27		N ⁶ -((R)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)amino)propil)-N ² -isopropil-4-metilthiazol-2,5-dicarboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L2 Paso 3: int-EC5; EDC, piridina	m/z 539,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,95 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,41 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 0,95 – 0,83 (m, 1H), 0,59 – 0,48 (m, 1H), 0,47 – 0,36 (m, 2H), 0,30 – 0,20 (m, 1H).
28		4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC11; EDC, piridina	m/z 542,1 [M+H] ⁺ , t_R = 1,05 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 6,79 – 6,69 (m, 1H), 5,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,62 – 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

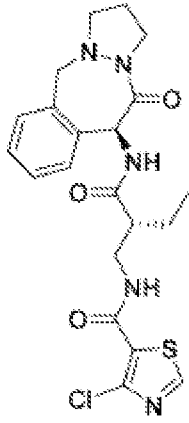
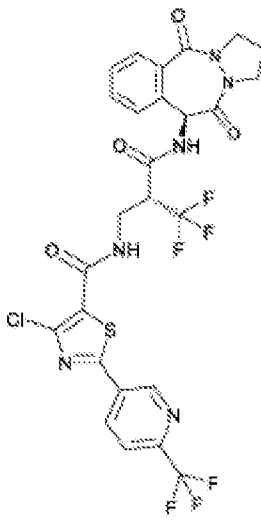
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
29			4-metil- <i>N</i> - (((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b util)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC22; EDC, piridina	m/z 442,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,73 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 3H), 3,35 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,42 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
30			4-metil- <i>N</i> - (((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b util)-2- propoxithiazol- 5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC23; EDC, piridina	m/z 500,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,02 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,58 – 1,40 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

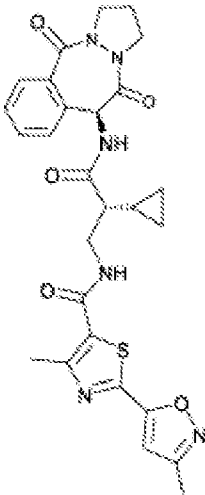
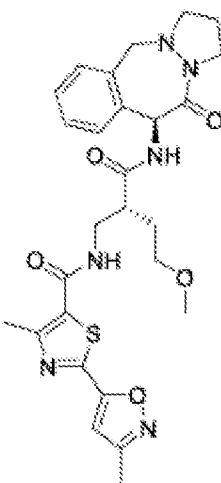
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
31			<i>N</i> -{(<i>R</i>)-2- (((<i>S</i>)-5,11- Dioxo-10,11- dihidro- 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepi- na-2,1'- ciclopropan]- 10- il)carbamoil)b util)-3-metil- 5- (trifluorometil)isoxazol-4- carboxamida	Paso 1: int- C1 e int-L3 Paso 3: int- EC20; EDC, piridina	m/z 534,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 6,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85 – 0,67 (m, 4H).
32			2-(isoxazol- 5-il)-4-metil- <i>N</i> -{(<i>R</i>)-2- (((<i>S</i>)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]pirazo- lo[1,2- a][1,2]diazepi- n-10- il)carbamoil)b util)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int-EC12; EDC, piridina	m/z 509,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,43 (m, 3H), 3,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

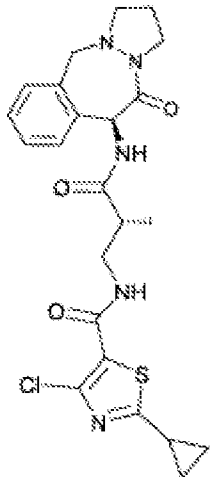
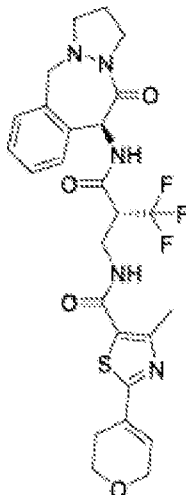
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
33			3,4-Dimetil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)pentil)isoxazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L4 Paso 3: Int-EC21; T3P, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 4 d, 20 °C	<i>m/z</i> 534,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,00 min (LCMS método a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,51 – 3,49 (m, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,43 – 1,27 (m, 3H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
34			4-cloro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-B1 e int-L3 Paso 3: Int-EC13; EDC, piridina	<i>m/z</i> 583,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,01min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,84 – 8,74 (m, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

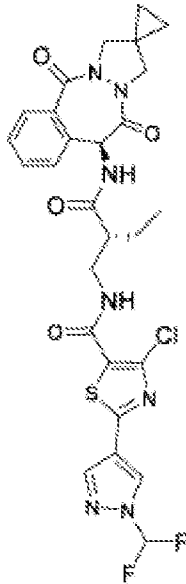
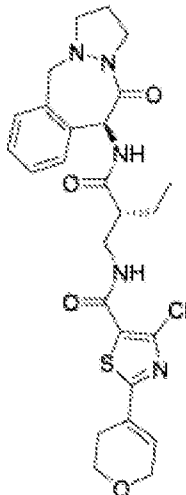
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
35			<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-Dioxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butyl)-4-metilisotiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-B1 e int-L3 Paso 3: int-EC24; EDC, piridina	m/z 456,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,75 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
36			<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-Dioxo-10,11-dihidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-yl)carbamoyl)butyl)-4-etil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-C1 e int-L3 Paso 3: int-EC25; EDC, piridina	m/z 497,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 – 0,67 (m, 4H).

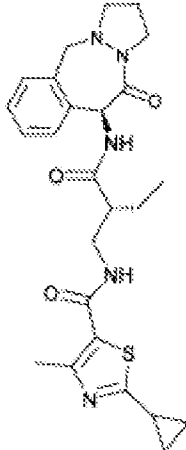
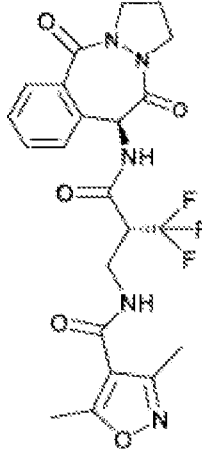
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
37			4-cloro-2-(6-(difluorometo xi)piridin-3-il)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-2- (((<i>S</i>)-5,11- dioxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)b util)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- B1 e int-L3 Paso 3: Int-EC14; EDC, piridina	m/z 619,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,08 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 72,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,14 – 3,96 (m, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 1,66 – 1,47 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
38			<i>N</i> -(((<i>R</i>)-2- (((<i>S</i>)-5,11- Dioxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)- 3,3,3- trifluoropropil)-4-metil-2- (6- (trifluorometil)piridin-3- il)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- B1 e int-L1 Paso 3: Int-EC7; EDC, piridina	m/z 641,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,73 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,19 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 1H), 3,83 – 3,52 (m, 3H), 3,22 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 2H).

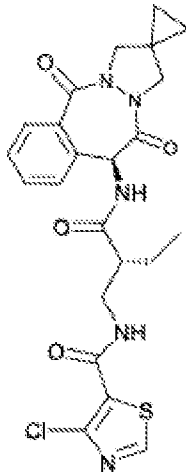
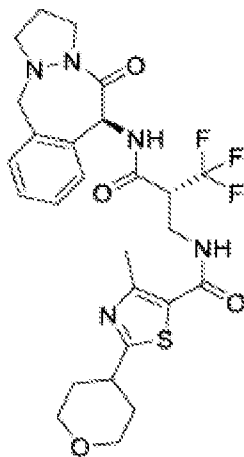
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Análítica
39			4-cloro- <i>N</i> - ((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]pirazo lo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)b util)tiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC26 ; EDC, piridina	<i>m/z</i> 462,1 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,81 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,63 – 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
40			4-cloro- <i>N</i> - ((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 5,11-dioxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]pirazo lo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)- 3,3,3- trifluoropropil)-(6- (trifluorometil)piridin-3- il)tiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- B1 e int-L1 Paso 3: Int-EC6; EDC, piridina	<i>m/z</i> 661,1 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,17 min (LCMS método a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,58 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,71 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 5,99 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 28,6 Hz, 2H), 4,14 – 3,95 (m, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 2,25 – 2,08 (m, 3H).

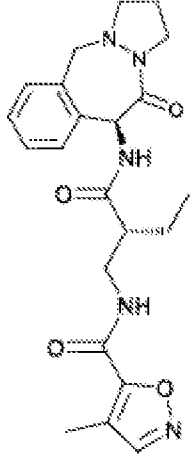
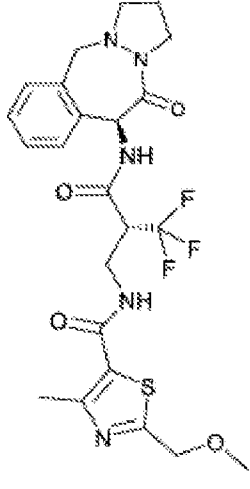
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
41			<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-ciclopropil-3-(((<i>S</i>)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)amino)-3-oxopropil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-B1 e int-L2 Paso 3: Int-EC8; EDC, piridina	<i>m/z</i> 549,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,92 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,45 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 2H), 3,25 – 3,17 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 – 2,03 (m, 2H), 1,00 – 0,81 (m, 1H), 0,62 – 0,53 (m, 1H), 0,51 – 0,37 (m, 2H), 0,34 – 0,23 (m, 1H).
42			<i>N</i> -((<i>R</i>)-4-metoxi-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L5 Paso 3: Int-EC8; EDC, piridina	<i>m/z</i> 553,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,90 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 3H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,83 – 1,63 (m, 2H).

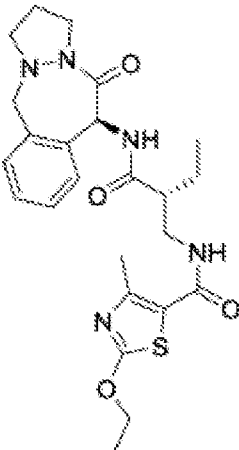
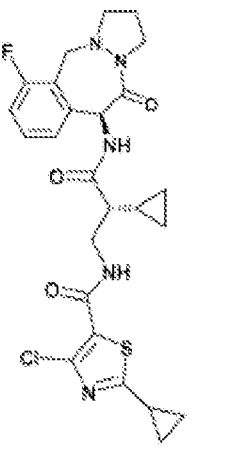
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
43			4-cloro-2- ciclopropil- <i>N</i> - ((<i>R</i>)-2-metil- 3-oxo-3-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)tiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: Int-EC15; EDC, piridina	m/z 488,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 6,8, 3,7, 2,4 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,56 – 3,46 (m, 3H), 3,38 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,01 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 – 0,93 (m, 2H).
44			2-(3,6- dihidro-2 <i>H</i> - piran-4-il)-4- metil- <i>N</i> -((<i>R</i>)- 3,3,3- trifluoro-2- (((<i>S</i>)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoil)p ropil)tiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L1 Paso 3: Int-EC10; EDC, piridina	m/z 564,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 2H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 5H), 3,81 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H).

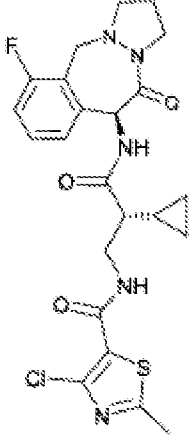
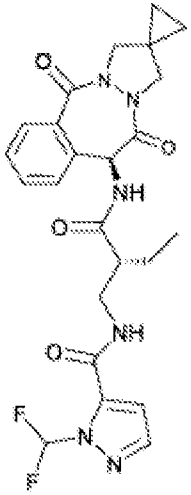
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
45			4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoyl)butil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-C1 e int-L3 Paso 3: int-EC16; EDC, piridina	m/z 618,3 $[M+H]^+$, $t_R = 1,01$ min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 58,7$ Hz, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 3H), 6,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,45 – 3,39 (m, 1H), 3,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 1,66 – 1,48 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,83 – 0,67 (m, 4H).
46			4-cloro-2-(3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-10-il)carbamoyl)butil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC17; EDC, piridina	m/z 544,2 $[M+H]^+$, $t_R = 0,97$ min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,66 – 1,40 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

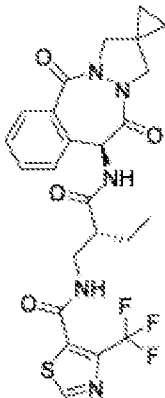
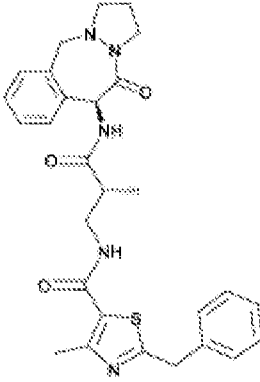
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
47			2-ciclopropil-4-metil-N-(((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butyl)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: 2int-EC27; EDC, piridina	m/z 482,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,45 (ddd, J = 14,8, 11,4, 5,5 Hz, 3H), 3,33 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,94 – 2,77 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,58 – 1,39 (m, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 2H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
48			N-(((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)-3,3,3-trifluoropropil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida	Paso 1: int-B1 e int-L1 Paso 3: int-EC28 ; EDC, piridina	m/z 494,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 6,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,75 – 3,52 (m, 3H), 3,28 – 3,15 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 2H).

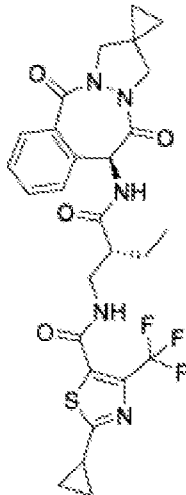
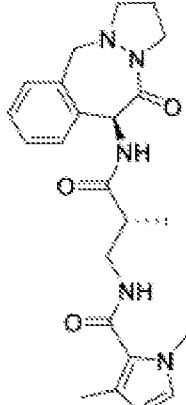
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
49			4-cloro- <i>N</i> - (((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)- 5,11-dioxo- 10,11- dihidro- 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepi na-2,1'- ciclopropan]- 10- il)carbamoyl)b util)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- C1 e int-L3 Paso 3: int- EC26 reemplaza r; EDC, piridina	m/z 502,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 6,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 3,29 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 1,65 – 1,44 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85 – 0,65 (m, 4H).
50			4-metil-2- (tetrahidro- 2 <i>H</i> -piran-4- il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)- 3,3,3- trifluoro-2- (((<i>S</i>)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)p ropil)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L1 Paso 3: int-EC18; EDC, piridina	m/z 566,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,91 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7,43 (s, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,86 – 6,70 (m, 2H), 6,52 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,16 – 4,00 (m, 3H), 3,89 – 3,71 (m, 3H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,24 – 3,05 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 2H).

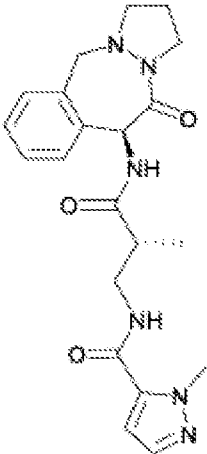
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
51			4-metil-N- (((R)-2-(((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)b util)isoxazol- 5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L3 Paso 3: int- EC29 EDC, piridina	m/z 426,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 – 8,69 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,65 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,58 – 1,39 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
52			2- (metoximetil)- 4-metil-N- (((R)-3,3,3- trifluoro-2- (((S)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)carbamoyl)p ropil)thiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L1 Paso 3: int- EC30; EDC, piridina	m/z 526,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
53		2-etoxi-4-metil-N-((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)carbamoyl)butil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L3 Paso 3: int-EC31 ; EDC, piridina	m/z 426,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 2,92 – 2,84 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,57 – 1,39 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
54		4-cloro-2-ciclopropil-N-((R)-2-ciclopropil-3-(((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)amino)-3-oxopropil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A2 e int-L2 Paso 3: int-EC15; EDC, piridina	m/z 532,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,14 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,13 – 6,93 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 3,36 – 3,20 (m, 3H), 2,48 – 2,27 (m, 4H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,23 – 1,14 (m, 2H), 1,05 – 0,96 (m, 2H), 0,94 – 0,82 (m, 1H), 0,58 – 0,49 (m, 1H), 0,48 – 0,35 (m, 2H), 0,29 – 0,19 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
55			4-cloro-N- ((R)-2- ciclopropil-3- (((S)-6-fluoro- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)-3- oxopropil)-2- metiltiazol-5- carboxamida	Paso 1: int- A2 e int-L2 Paso 3: Int-EC19; EDC, piridina	m/z 506,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 4H), 3,37 – 3,21 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 1H), 0,58 – 0,49 (m, 1H), 0,48 – 0,36 (m, 2H), 0,30 – 0,20 (m, 1H).
56			1- (Difluorometil)-N-((R)-2- (((S)-5,11- dioxo-10,11- dihidro- 1H,3H,5H- espiro[benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepi na-2,1'- ciclopropan]- 10- il)carbamoil)b util)-1H- pirazol-5- carboxamida	Paso 1: int- C1 e int-L3 Paso 3: int- EC32 ; EDC, piridina	m/z 501,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 min (LCMS método a), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 – 8,85 (m, 2H), 8,41 (t, J = 58,7 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 1,64 – 1,40 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 – 0,67 (m, 4H).

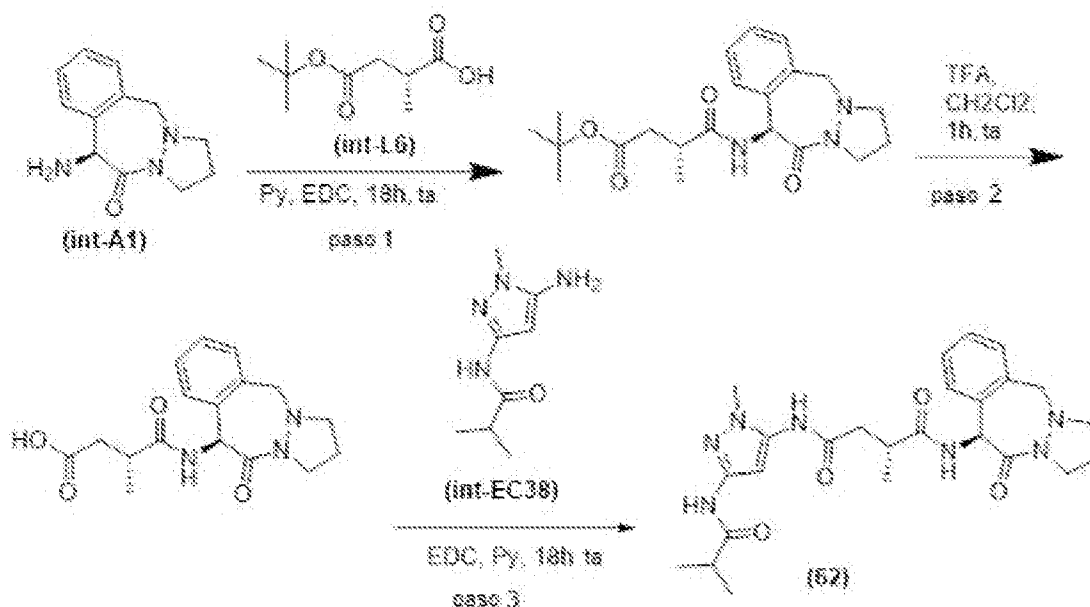
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
57			<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-Dioxo-10,11-dihidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-yl)carbamoyl)butil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-C1 e int-L3 Paso 3: int-EC33 ; EDC, piridina	<i>m/z</i> 536,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,92 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 9,02 – 8,87 (m, 2H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 6,05 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 1,65 – 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 0,84 – 0,66 (m, 4H).
58			2-bencil-4-metil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-metil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-10-yl)amino)propil)tiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L9 Paso 3: int-EC34; T3P, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 16 h, 20 °C	<i>m/z</i> 518,0 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,96 min (LCMS método a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,03 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 4H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,61 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,56 – 3,47 (m, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 2H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,04 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
59		2-ciclopropil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -espiro[benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-yl)carbamoyl)butil)-4-(trifluorometil)thiazol-5-carboxamida	Paso 1: int-C1 e int-L3 Paso 3: int-EC35; EDC, piridina	m/z 576,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 3H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 1,64 – 1,45 (m, 2H), 1,29 – 1,14 (m, 2H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,83 – 0,65 (m, 4H).
60		1,3-dimetil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-metil-3-oxo-3-(((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepina-10-yl)amino)propil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	Paso 1: int-A1 e int-L9 Paso 3: int-EC36; HATU, DIPEA, DMF 3 días a ta	m/z 424,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,86 min (LCMS método b)

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
61			1-metil-N- ((<i>R</i>)-2-metil- 3-oxo-3-(((<i>S</i>)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepi n-10- il)amino)propi l)-1 <i>H</i> -pirazol- 5- carboxamida	Paso 1: int- A1 e int-L9 Paso 3: int- EC37; HATU, DIPEA, DMF 16 h a ta	m/z 411,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 3H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 62: *(R)*-*N*'-(3-Isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*'-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida (62)

[0441]



[0442] Paso 1: Se añadió EDC (19,17 g, 100 mmol) a una solución de ácido (*R*)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico (**int-L6**) (9,41 g, 50,0 mmol) y (*S*)-10-amino-2,3,5,10-tetrahidro-1*H*,11*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-11-ona (**int-A1**) (22,48 g, 50,0 mmol) en piridina (300 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 18 h. A continuación se eliminó el disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1M frío. La capa acuosa se extrajo con acetato

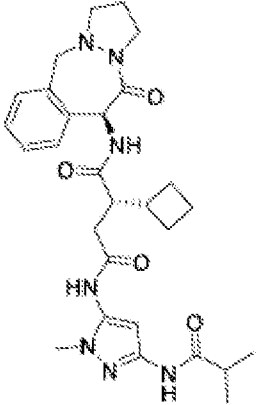
de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El aceite resultante se cristalizó con Et₂O para dar (*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoato de *tert*-butilo. LCMS (método b) *m/z* 388 [M+H]⁺, *t_R* = 0.99 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 16.3, 5.3 Hz, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

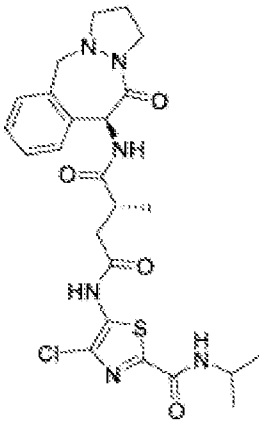
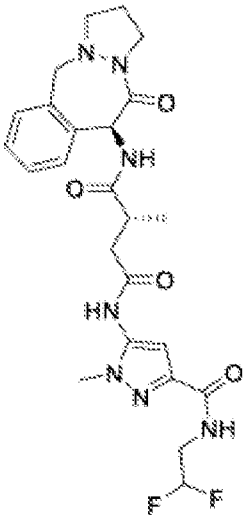
[0443] Paso 2: Se añadió TFA (83 mL) a una solución de (*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoato de *tert*-butilo (16,67 g, 43 mmol) en CH₂Cl₂ (215 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, la capa orgánica se lavó con agua y las capas acuosas recogidas se extrajeron con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo para dar ácido (*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoico. LCMS (método b) *m/z* 332.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.62 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 12.09 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.07-3.22 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 16.6, 9.3 Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 16.8, 5.3 Hz, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

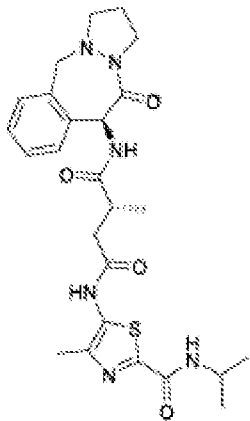
[0444] Paso 3: Se añadió EDC (156 mg, 0,815 mmol) a una solución de ácido (*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoico (90 mg, 0,27 mmol), N-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)isobutiramida (int-EC38) (60 mg, 0,27 mmol) en piridina (2,5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó por SFC (Column: Reprospher PEI 100A, 250 × 30 mm, 5 μm; 36 °C; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 15-20% MeOH en 9,8 min; Caudal: 100 mL/min; Presión: 130 bar) para dar (*R*)-*N*⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[d]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida (**62**). LCMS (método b) *m/z* 496.3 [M+H]⁺, *t_R* = 0.71 min. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

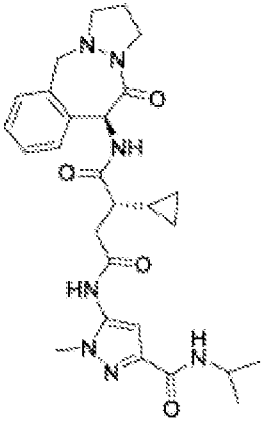
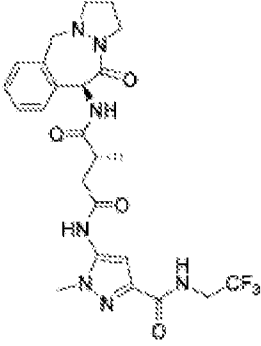
[0445] La Tabla 2 muestra compuestos de ejemplo adicionales (Ejemplos 63-105) que se prepararon usando un método análogo al descrito en el Ejemplo 62. Se enumeran los intermedios apropiados utilizados en cada paso, junto con las condiciones de acoplamiento para el paso 3.

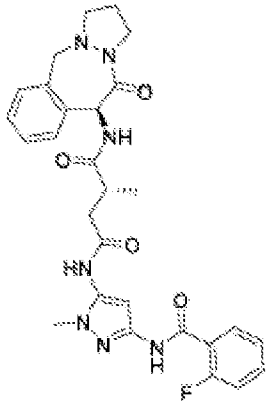
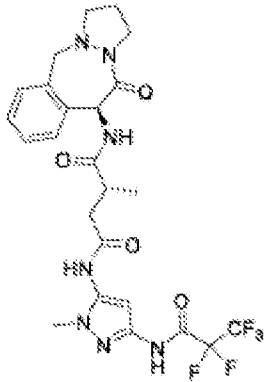
Tabla 2

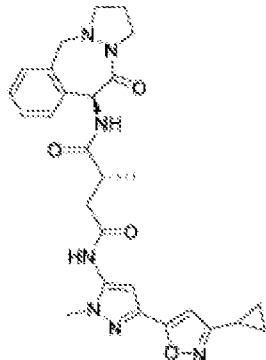
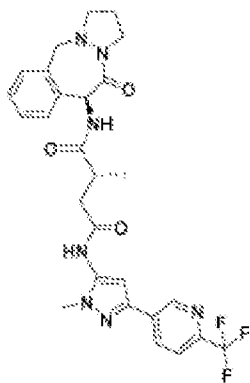
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
63			(<i>S</i>)-2-ciclobutil- <i>N</i> ⁴ -(3-isobutiramido-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[d]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L8 Paso 3: int-EC38; EDC, piridina	<i>m/z</i> 536,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,82 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 2H), 6,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,69 (m, 4H), 1,05 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H).

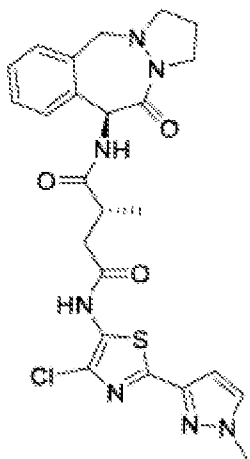
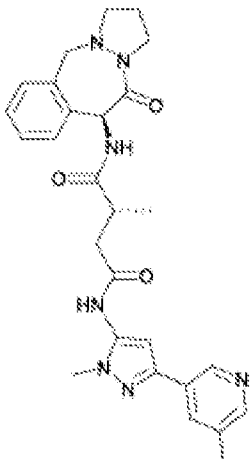
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
64			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(4-cloro-2-(isopropilcarbamoyl)thiazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC39; EDC, piridina	<i>m/z</i> 533,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,94 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,54 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 3,25 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,97 (dd, <i>J</i> = 15,8, 9,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 1,13 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
65			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(3-((2,2-difluoroetil)carbamoyl)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC40; EDC, piridina	<i>m/z</i> 518,4 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,72 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,25 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,91 (tt, <i>J</i> = 56,1, 4,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,85 – 3,65 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,62 – 2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,25 – 2,09 (m, 1H), 1,33 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

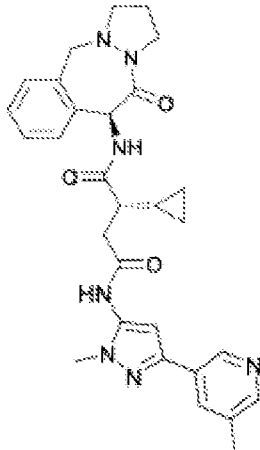
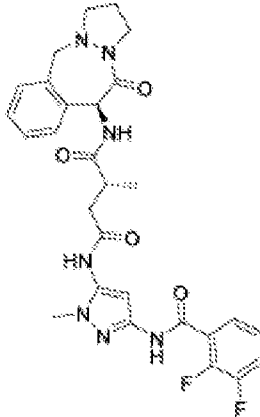
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
66			(R)-N ⁶ -(2-(isopropylcarbamoyl)-4-methylthiazol-5-yl)-2-metil-N ⁶ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC41; EDC, piridina	m/z 513,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,89 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 1H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 15,6, 9,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 15,6, 5,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

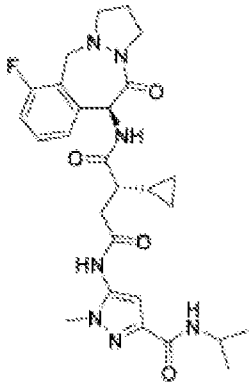
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
67			(S)-2-ciclopropil- <i>N</i> ^K -(3-(isopropilcarbamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ^I -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L7 Paso 3: int-EC42; EDC, piridina	<i>m/z</i> 522,5 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,80 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 15,1, 9,5 Hz, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 0,94 – 0,80 (m, 1H), 0,64 – 0,55 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,35 (m, 1H), 0,29 – 0,16 (m, 1H).
68			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i> ^K -(1-metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ^I -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC43; EDC, piridina	<i>m/z</i> 536,5 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,78 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,62 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,97 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,06 – 3,90 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 15,5, 8,9 Hz, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

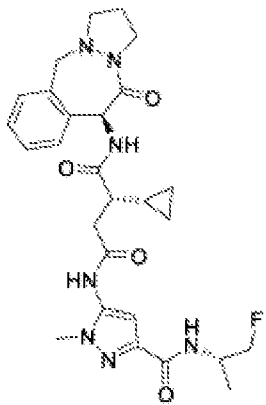
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
69			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -((3-(2-Fluorobenzamido)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC44; EDC, piridina	<i>m/z</i> 548,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,82 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,60 – 3,44 (m, 5H), 3,28 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,19 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 15,5, 8,7 Hz, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
70			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i> ⁶ -((1-metil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC45; EDC, piridina	<i>m/z</i> 572,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,89 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,96 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,77 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

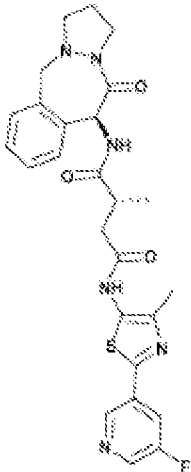
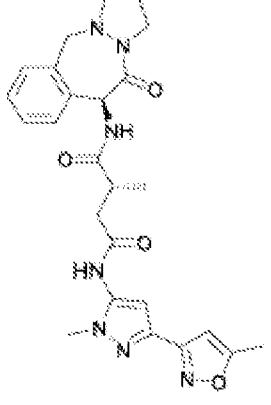
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
71			(R)-N ⁶ -(3-(3-ciclopropiliso xazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC46; EDC, piridina	<i>m/z</i> 518,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,89 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,31 (m, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,06 – 0,96 (m, 2H), 0,85 – 0,76 (m, 2H).
72			(R)-2-metil-N ⁶ -(1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC47; EDC, piridina	<i>m/z</i> 556,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,96 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

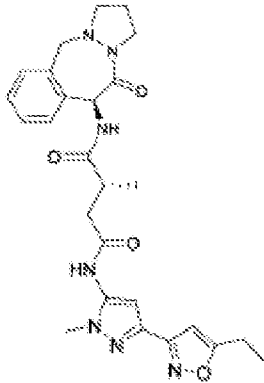
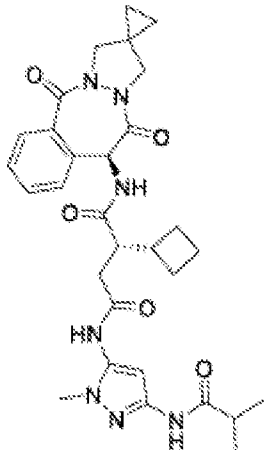
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
73			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(4-cloro-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)tiazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC48; EDC, piridina	<i>m/z</i> 528,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,86 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,64 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,95 (dd, <i>J</i> = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
74			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i> ⁶ -(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC49; EDC, piridina	<i>m/z</i> 502,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,71 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,75 – 6,61 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 – 1,97 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

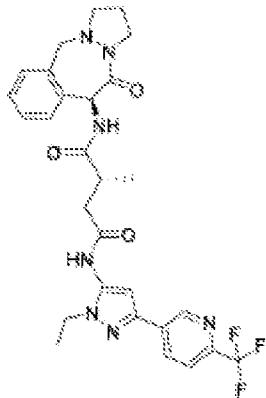
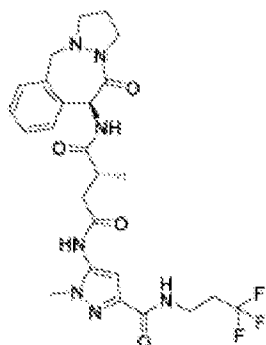
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
75			(S)-2-ciclopropil- <i>N</i> ⁶ -(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L7 Paso 3: int-EC49; EDC, piridina	<i>m/z</i> 528,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,80 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,95 (m, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,59 – 3,42 (m, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 1H), 0,65 – 0,56 (m, 1H), 0,56 – 0,47 (m, 1H), 0,46 – 0,37 (m, 1H), 0,29 – 0,19 (m, 1H).
76			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(3-(2,3-Difluorobenzamido)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC50; EDC, piridina	<i>m/z</i> 566,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,84 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,83 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 5H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

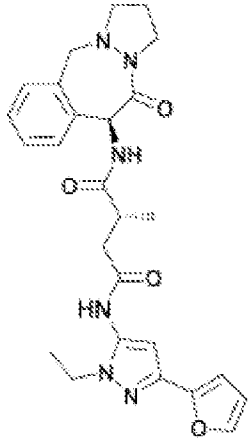
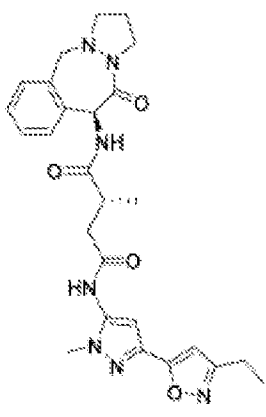
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
77			(S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)-N¹-(3-(isopropylcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-5-yl)succinamida	Paso 1: int-A2 e int-L7 Paso 3: int-EC42; EDC, piridina	m/z 540,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,10 – 3,98 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,2, 9,6 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,92 – 0,80 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,54 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,35 (m, 1H), 0,27 – 0,16 (m, 1H).

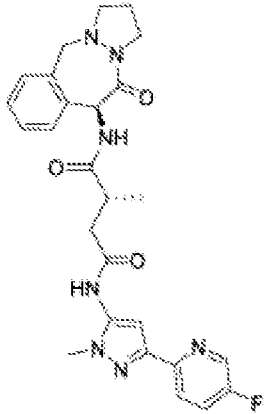
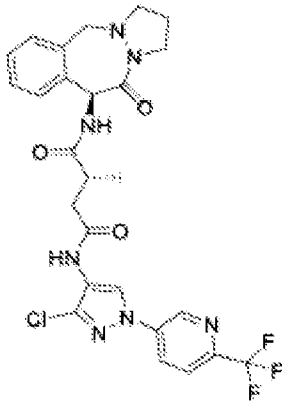
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
78			(S)-2-ciclopropil- N'-((3-(((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N'-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L7 Paso 3: int-EC51; EDC, piridina	m/z 540,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,51 – 4,25 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,0, 9,6 Hz, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 – 0,80 (m, 1H), 0,67 – 0,54 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,35 (m, 1H), 0,28 – 0,17 (m, 1H).

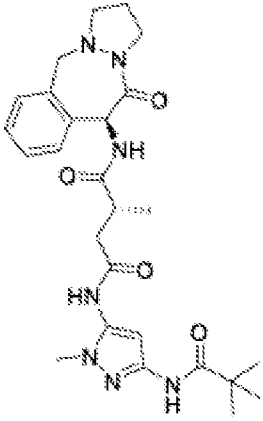
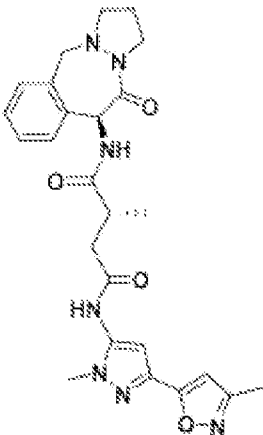
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
79			(R)-N ⁶ -(2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-N ⁵ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC52; 1-metil-1-H-imidazol MsCl, CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 2h	<i>m/z</i> 523,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,90 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,90 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 – 2,34 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
80			(R)-2-metil-N ⁶ -(1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N ⁵ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 int-L6 Paso 3: int-EC53; EDC, piridina	<i>m/z</i> 492,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,81 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

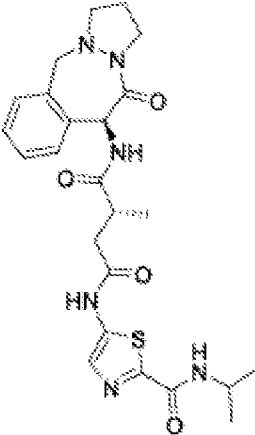
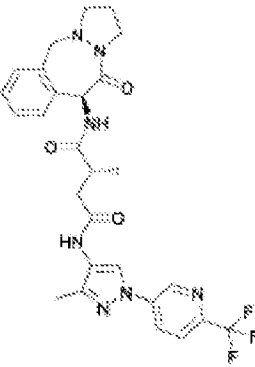
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
81			(R)-N ⁶ -(3-(5- etilisoxazol- 3-il)-1-metil- 1H-pirazol-5- il)-2-metil-N ¹ - ((S)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1H,5H- benzo[d]pira- zolo[1,2- a][1,2]diazepi- n-10- il)succinamid- a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC54; EDC, piridina	m/z 506,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,87 – 2,72 (m, 3H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
82			(S)-2- ciclobutil-N ¹ - ((S)-5,11- dioxo-10,11- dihidro- 1H,3H,5H- espiro[benzo [d]pirazolo[1, 2- a][1,2]diazepi- na-2,1'- ciclopropan]- 10-il)-N ⁶ -(3- isobutiramido- 1-metil-1H- pirazol-5- il)succinamid- a	Paso 1: int-C1 e int-L8 Paso 3: int-EC38; EDC, piridina	m/z 576,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,44 – 2,25 (m, 2H), 2,13 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,84 – 0,69 (m, 4H).

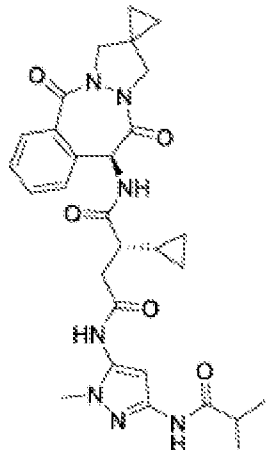
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
83			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(1-etil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC55; EDC, piridina	<i>m/z</i> 570,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,03 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,49 – 8,30 (m, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,81 (dd, <i>J</i> = 15,5, 8,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
84			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i> ⁶ -(1-metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)carbamoil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC75; EDC, piridina	<i>m/z</i> 550,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,81 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,77 (dd, <i>J</i> = 15,5, 8,7 Hz, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

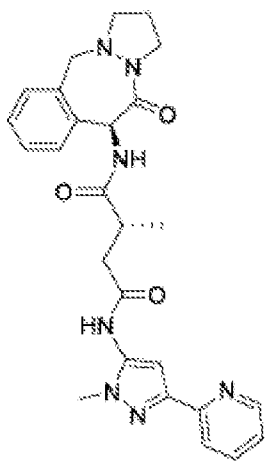
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
85			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(1-etil-3-(furan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC56; EDC, piridina	<i>m/z</i> 491,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,87 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,98 (q, <i>J</i> = 7,3, 6,7 Hz, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,37 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
86			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(3-(3-etilisoxazol-5-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC57; EDC, piridina	<i>m/z</i> 506,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,87 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,16 (d, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,01 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,5, 8,8 Hz, 1H), 2,65 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

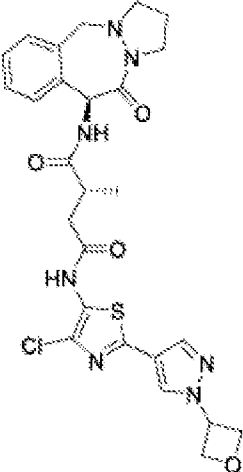
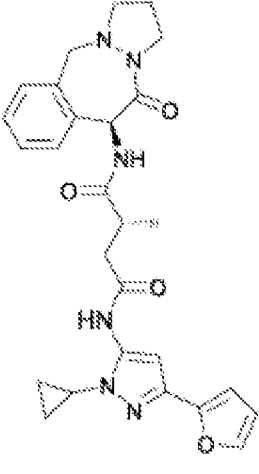
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
87			(R)-N ⁶ -(3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N ⁵ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC58; EDC, piridina	<i>m/z</i> 506,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,82 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
88			(R)-N ⁶ -(3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-N ⁵ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC59; EDC, piridina	<i>m/z</i> 576,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,05 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,25 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,07 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,24 – 3,10 (m, 3H), 2,85 (dd, <i>J</i> = 15,1, 7,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

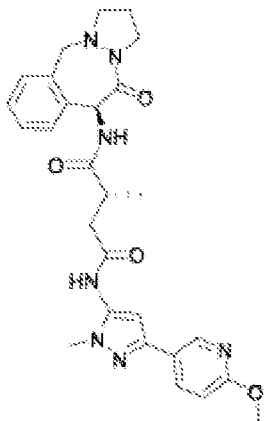
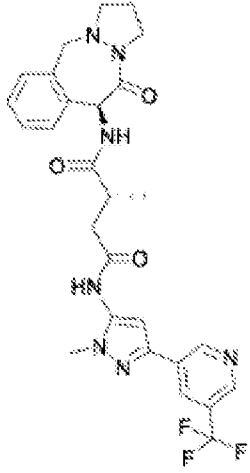
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
89			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N'</i> -((1-metil-3-pivalamido-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N'</i> -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC60; EDC, piridina	m/z 510,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 2H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
90			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N'</i> -((1-metil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N'</i> -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC61; EDC, piridina	m/z 492,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,44 (m, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

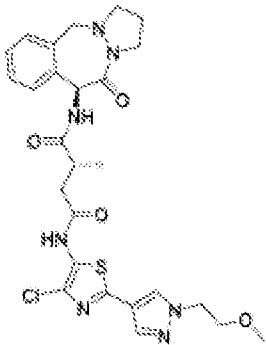
Ejempl o no.	Estructura compuesto de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
91		(R)-N'-(2-(isopropilcarbamoil)thiazol-5-yl)-2-metil-N'-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC62; EDC, piridina	m/z 499,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
92		(R)-2-metil-N'-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-N'-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC63; 1-metil-1-H-imidazol MsCl, CH ₂ Cl ₂ , 23 °C, 16 h	m/z 556,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,45 – 8,30 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 15,2, 8,1 Hz, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

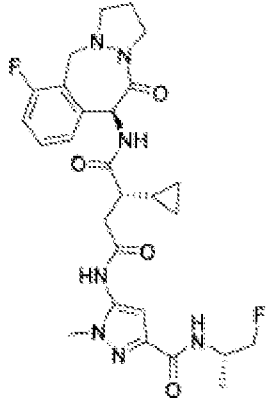
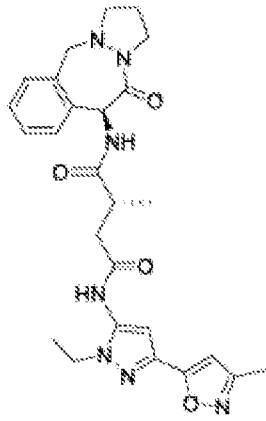
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
93			(S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-yl)-N¹-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-yl)succinamida	Paso 1: int-C1 e int-L7 Paso 3: int-EC38; EDC, piridina	m/z 562,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 2,91 – 2,73 (m, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,94 – 0,84 (m, 1H), 0,83 – 0,69 (m, 4H), 0,67 – 0,58 (m, 1H), 0,55 – 0,47 (m, 1H), 0,47 – 0,37 (m, 1H), 0,30 – 0,18 (m, 1H).

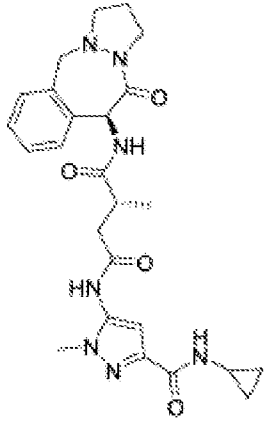
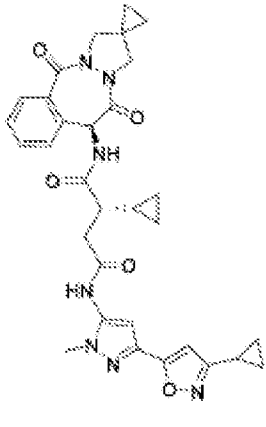
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
94			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i>⁸-((1-metil-3- (piridin-2-il)- 1<i>H</i>-pirazol-5- il)-<i>N</i>¹-((<i>S</i>)-11- oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1<i>H</i>,5<i>H</i>- benzo[<i>d</i>]pira- zolo[1,2- a][1,2]diazepi- n-10- il)succinamid a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC64v	<i>m/z</i> 488,3 [M+H]⁺, <i>t_R</i> = 0,74 min (LCMS método b), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,62 – 8,51 (m, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,39 – 2,33 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

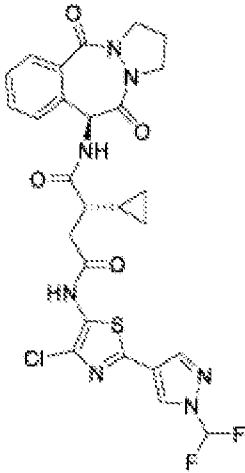
Ejempl o no.	Estructura compuesto	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
95		(R)-N ⁶ -(4-cloro-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-metil-N ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC65; EDC, piridina	m/z 570,2 [M+H] ⁺ , t_R = 0,81 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,55 (m, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
96		(R)-N ⁶ -(1-ciclopropil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC66; EDC, piridina	m/z 503,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,91 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,83 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,99 – 0,80 (m, 4H).

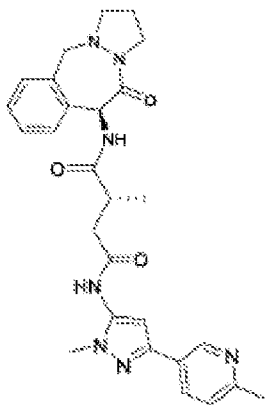
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
97			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁴ -(3-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC67; EDC, piridina	<i>m/z</i> 518,3 [M+H] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,84 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,33 – 3,23 (m, 2H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
98			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N</i> ⁴ -(1-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ¹ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC68; EDC, piridina	<i>m/z</i> 556,2 [M+H] ⁺ , <i>t</i> _R = 0,96 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 – 8,36 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

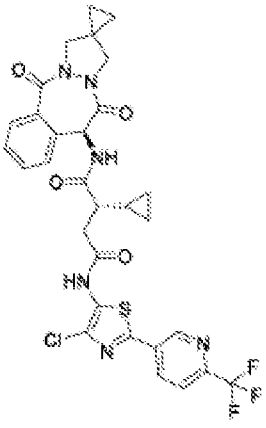
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
99			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁶ -(4-cloro-2-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)thiazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ⁶ -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC69; EDC, piridina	<i>m/z</i> 572,2 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,85 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,30 – 8,26 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 15,4, 5,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

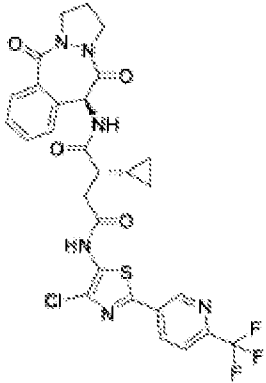
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
100			(S)-2-ciclopropil- <i>N</i> ¹ -((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[d]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)- <i>N</i> ⁴ -(3-((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoyl)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)succinamida	Paso 1: int-A2 e int-L7 Paso 3: int-EC51; EDC, piridina	<i>m/z</i> 558,4 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,83 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,51 – 4,21 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 15,2, 9,7 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 3H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,94 – 0,77 (m, 1H), 0,64 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,35 (m, 1H), 0,26 – 0,17 (m, 1H).
101			(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁴ -(1-etil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N</i> ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[d]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC70; EDC, piridina	<i>m/z</i> 506,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 0,85 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,61 – 3,44 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

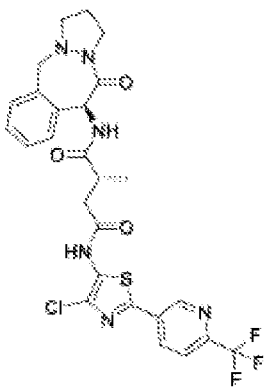
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
102			(R)-N ⁶ -((3-(ciclopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N ¹ -((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC71; EDC, piridina	m/z 494,4 [M+H] ⁺ , t_R = 0,74 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 2,19 – 2,01 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,68 – 0,51 (m, 4H).
103			(S)-2-ciclopropil-N ⁶ -((3-(3-ciclopropilisoaxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N ¹ -((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida	Paso 1: int-C1 e int-L7 Paso 3: int-EC46; EDC, piridina	m/z 584,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,98 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 2H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,08 – 0,96 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 1H), 0,84 – 0,78 (m, 5H), 0,74 – 0,69 (m, 1H), 0,68 – 0,59 (m, 1H), 0,57 – 0,49 (m, 1H), 0,47 – 0,38 (m, 1H), 0,29 – 0,18 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
104			(S)-N'-(4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-yl)thiazol-5-yl)-2-ciclopropil-N'-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)succinamida	Paso 1: int-B1 int-L7 Paso 3: int-EC72; EDC, piridina	m/z 604,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (t, J = 58,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,72 – 3,55 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 15,7, 9,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 15,6, 5,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 0,96 – 0,80 (m, 1H), 0,68 – 0,58 (m, 1H), 0,55 – 0,37 (m, 2H), 0,29 – 0,16 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
105			(<i>R</i>)-2-metil- <i>N'</i> -(1-metil-3- (6- metilpiridin- 3-il)-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)- <i>N'</i> -((<i>S</i>)-11- oxo- 2,3,10,11- tetrahidro- 1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]pira- zolo[1,2- a][1,2]diazepi- n-10- il)succinamid- a	Paso 1: int-A1 e int-L6 Paso 3: int-EC73; 1-metil-1- H- imidazol MsCl, CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 2h	m/z 502,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,66 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,89 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,56 – 3,47 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

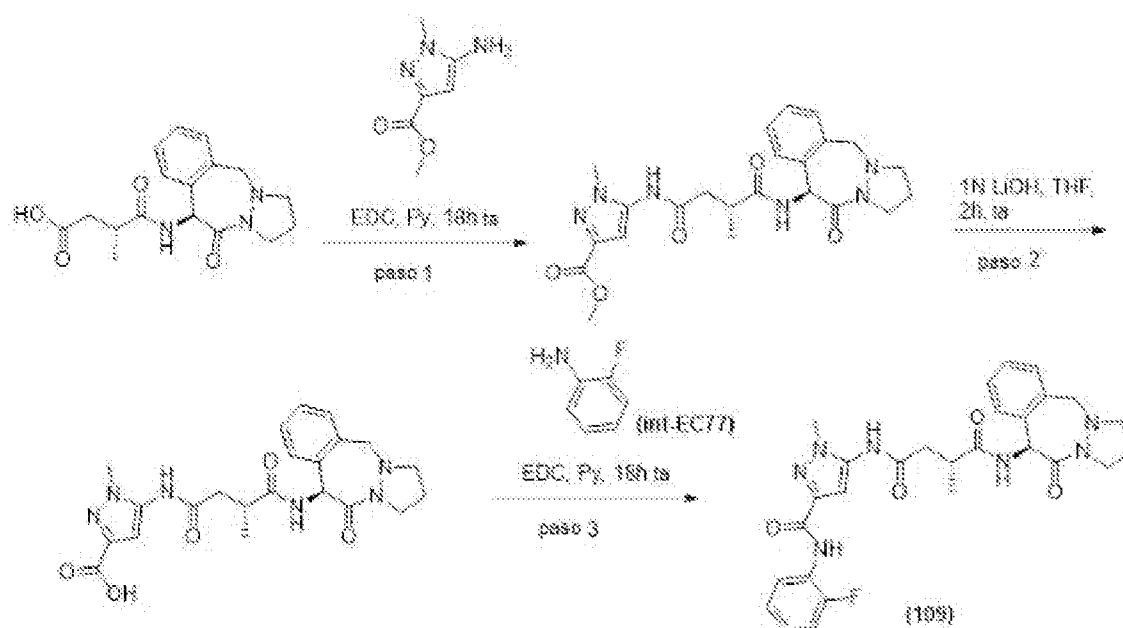
Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
106			(S)-N ⁴ -(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-il)-2-ciclopropil-N ¹ -((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida	Paso 1: int-B1 int-L7 Paso 3: int-EC72; EDC, piridina	<i>m/z</i> 659,3 [M+H] ⁺ , <i>t_R</i> = 1,18 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,25 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,56 – 8,47 (m, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,42 (td, <i>J</i> = 7,0, 6,4, 1,4 Hz, 1H), 5,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,07 (dd, <i>J</i> = 15,8, 9,9 Hz, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 0,97 – 0,84 (m, 1H), 0,83 – 0,76 (m, 3H), 0,75 – 0,69 (m, 1H), 0,68 – 0,59 (m, 1H), 0,56 – 0,38 (m, 2H), 0,29 – 0,19 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
107			(S)-N'-((4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridín-3-il)thiazol-5-il)-2-ciclopropil-N'-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: Int-B1, Int-L7 Paso 3: int-EC75 Aislado como un cristal: suspensión en agua a 50°C luego 10°C, aislado por filtración de la suspensión blanca	m/z 633,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,41 (td, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,34 – 4,21 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 15,8, 9,9 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 2H), 0,95 – 0,82 (m, 1H), 0,69 – 0,59 (m, 1H), 0,56 – 0,48 (m, 1H), 0,47 – 0,37 (m, 1H), 0,30 – 0,20 (m, 1H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetr os de reacción	Analítica
108			(<i>R</i>)- <i>N'</i> -((4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)thiazol-5-il)-2-metil- <i>N'</i> -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 1: Int-A1, Int-L6 Paso 3: int-EC75 Aislado como un cristal (recristalizado de EtOH:H ₂ O (1:1))	m/z 593,3 [M+H] ⁺ , t_R = 1,12 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,65 – 3,47 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 15,8, 9,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 109: (*R*)-*N'*-(3-((2-fluorofenil)carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N'*-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida (109)

[0446]



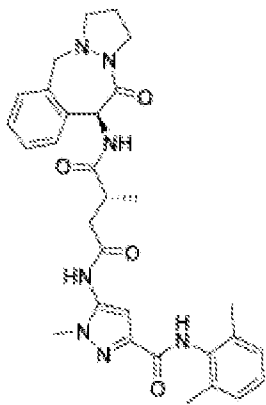
[0447] Paso 1: Se añadió EDC (1,15 g, (6,04 mmol) a una solución de ácido (*R*)-3-metil-4-oxo-4-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoico (véase el paso 2 del Ejemplo 62), (1,0 g, 3,02 mmol), clorhidrato de 5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (714 mg, 3,17 mmol) y piridina (1,2 mL, 15,09 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La reacción se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1-metil-5-(((*R*)-3-metil-4-oxo-4-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo. LCMS (método b) *m/z* 469.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.71 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0448] Paso 2: Se añadió 1 M LiOH en H₂O (15 mL, 15 mmol) a una mezcla de 1-metil-5-(((*R*)-3-metil-4-oxo-4-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se acidificó con 2N HCl hasta pH 3 bajo refrigeración por hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna de fase inversa eluida con 10% a 40% de H₂O en CH₃CN) para dar ácido 1-metil-5-(((*R*)-3-metil-4-oxo-4-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanamido)-1*H*-pirazol-3-carboxílico. LCMS (método b) *m/z* 455.2 [M+H]⁺, *t_R* = 0.59 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0449] Paso 3: Se añadió EDC (70 mg, 0,363 mmol) a una solución de ácido 1-metil-5-(((*R*)-3-metil-4-oxo-4-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*S*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanamido)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (55 mg, 0,121 mmol) y 2-fluoroanilina (int-EC77) (14 µL, 0,133 mmol) en piridina (1,2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La reacción se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se disolvió en metanol, el precipitado se filtró en frío y se secó a alto vacío para dar (*R*)-*N*⁴-(3-((2-fluorofenil)carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-(*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)succinamida (109). LCMS (método b) *m/z* 548.3 [M+H]⁺, *t_R* = 0.92 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

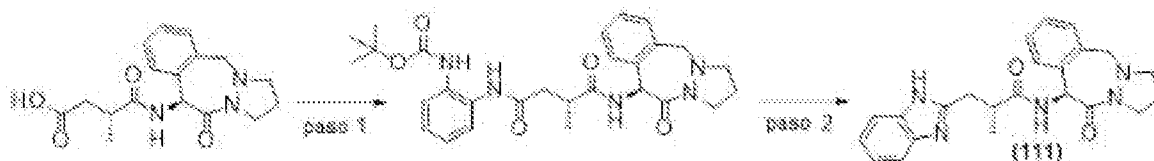
[0450] La Tabla 3 muestra compuestos de ejemplo adicionales (Ejemplo 107) que se preparó usando un método análogo al descrito en el Ejemplo 109. Se enumeran los intermedios apropiados utilizados en cada paso, junto con las condiciones de acoplamiento para el paso 3.

Tabla 3

Ejempl o no.	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
110		(<i>R</i>)- <i>N'</i> -((2,6-dimetilfenil)carbamoyl)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-metil- <i>N'</i> -((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]pirazolo[1,2- <i>a</i>][1,2]diazepin-10-il)succinamida	Paso 3: int-EC78	m/z 558,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 12,9 Hz, 5H), 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,18 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 111: (*R*)-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-metil-*N*-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)propanamida (111)

[0451]



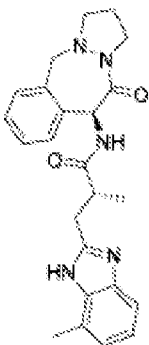
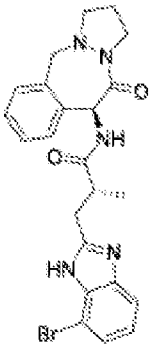
[0452] Paso 1: A una solución de ácido (*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*N*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)butanoico (véase el paso 2 del Ejemplo 62) (20 mg, 0,060 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron DIPEA (0,032 mL, 0,18 mmol) y HATU (23 mg, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, hasta que se añadió 2-aminofenilcarbamato de terc-butilo (12,6 mg, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC-MS preparativa (Waters, columna X-Bridge C₁₈ ODB 5 μ m 30*100 mm, Caudal 45 mL/min, agua/ACN : 5->99% ACN en 12,5min, 7,3 mM NH₃) para dar 2-((*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-1,2,3,5,10,11-hexahidrobencodipirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-ilamino)butanamido)fenilcarbamato de terc-butilo. HPLC (método a) m/z 522 $[M+H]^+$, t_R = 2.14 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,61 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,23-7,01 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (dd, 2H), 3,68 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,34 (d, 3H).

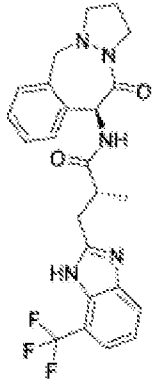
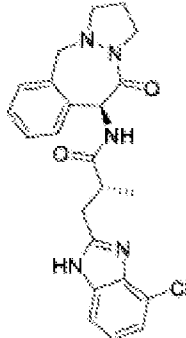
[0453] Paso 2: El 2-((*R*)-3-metil-4-oxo-4-((*S*)-11-oxo-1,2,3,5,10,11-hexahidrobencodipirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-ilamino)butanamido)fenilcarbamato de terc-butilo (101 mg, 0,19 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1,25 M en MeOH (3 mL, 3,8 mmol). La muestra se calentó a 150°C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se evaporó tres veces con una solución de 7N NH₃ en MeOH. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC-MS preparativa (columna X-Bridge C₁₈ ODB 5 μ m 30*100 mm, Caudal 45 mL/min, agua/ACN : 5->99% ACN en 12,5 min, 7,3 mM NH₃) para dar (*R*)-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-metil-*N*-((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)propanamida (111). HPLC (método a) m/z 404,3 $[M+H]^+$, t_R = 1.47 min (HPLC

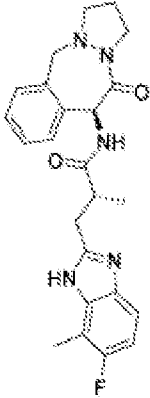
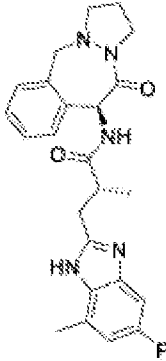
condición a), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,74 (brs, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,78-6,59 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 4H), 3,13 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,45 (d, 3H).

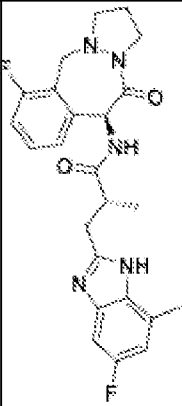
[0454] La Tabla 4 muestra compuestos de ejemplo adicionales (Ejemplos 112 a 119) que se prepararon usando un método análogo al descrito en el Ejemplo 111. Se enumeran los intermedios apropiados utilizados en cada paso, junto con las condiciones de acoplamiento para el paso 4.

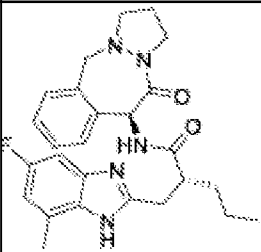
Tabla 4

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
112			(<i>R</i>)-2-metil-3-(7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida	HCl 1,25 M en MeOH, 80 °C, 20 min, microondas El 2-aminofenil carbamato de <i>tert</i> -butilo se reemplazó por 3-metilbenceno-1,2-diamina	m/z 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,69$ min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,05 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,40-7,22 (dd, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,88-6,68 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,48 (dt, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,62-3,45 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).
113			(<i>R</i>)-3-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((<i>S</i>)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida	HCl 1,25 M en MeOH, 80 °C, 10 min, microondas El 2-aminofenil carbamato de <i>tert</i> -butilo se reemplazó por 3-bromobenzeno-1,2-diamina	m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,85$ min (LCMS método b), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetros de reacción	Analítica
114			(R)-2-metil-N- ((S)-11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepin -10-il)-3-(7- (trifluorometil)- 1H- benzo[d]imida zol-2- il)propanamid a	HCl 1,25 M en MeOH, 100 °C, 15 min, microonda s El 2- aminofenil carbamato de terco- butilo se reemplazó por 3- (trifluorom etil)bencen o-1,2- diamina	m/z 472,3 [M+H] ⁺ , t_R = 0,93 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12,63 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,91- 7,72 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,09- 6,95 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,18 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,21 (d, 3H).
115			(R)-3-(4-cloro- 1H- benzo[d]imida zol-2-il)-2- metil-N-((S)- 11-oxo- 2,3,10,11- tetrahydro- 1H,5H- benzo[d]piraz olo[1,2- a][1,2]diazepin -10- il)propanamid a	HCl 1,25 M en MeOH, 100 °C, 5 min, microonda s El 2- aminofenil carbamato de terco- butilo se reemplazó por 4- clorobence no-1,2- diamina	m/z 438,2 [M+H] ⁺ , t_R = 0,82 min (LCMS método b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12,5 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 8,97 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetros de reacción	Analítica
116			(R)-3-(6-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida	HCl 1,25 M en MeOH, 60 °C, 10 min, microondas El 2-aminofenil carbamato de terc-butilo se reemplazó por 4-fluoro-3-metilbenceno-1,2-diamina	m/z 436,3 $[M+H]^+$, t_R = 2,81 min (HPLC método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + TFA) δ 8,61 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,30 (d, 3H).
117			(R)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida	HCl 1,25 M en MeOH, 60 °C, 10 min, microondas El 2-aminofenil carbamato de terc-butilo se reemplazó por 5-fluoro-3-metilbenceno-1,2-diamina	m/z 436,2 $[M+H]^+$, t_R = 2,81 min (HPLC método b), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,23 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,20 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,30 (d, 3H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetros de reacción	Analítica
118			(R)-N-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-yl)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanamida	HCl 1,25 M en MeOH; microonda s, 100 °C, 5 min. El 2-aminofenil carbamato de terc-butilo se reemplazó por 5-fluoro-3-metilbenceno-1,2-diamina Intermedio preparado por el Ejemplo 62: reemplace int-A1 con int-A2	m/z 454,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 min (HPLC método b), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,34 (d, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 6,83 (d, 1 H), 6,64 (d, 3 H), 4,11 (br. s., 2 H), 3,53 (dd, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 2,86 (dd, 1 H), 2,44 (br. s., 3 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 1,18 (d, 3 H).

Ejempl o no.	Estructura compuesto	de	Nombre de compuesto	Parámetro s de reacción	Analítica
119			(R)-2-((5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)pentanamida	HCl 1,25 M en MeOH, 80 °C, 10 min, microondas El 2-aminofenil carbamato de terc-butilo se reemplazó por 5-fluoro-3-metilbenceno-1,2-diamina Intermedio preparado por el Ejemplo 62: reemplace int-L6 con int-L3	m/z 464,2 [M+H] ⁺ , t _R = 1,74 min (HPLC método a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,21 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ensayos Biológicos:

Abreviaturas:

[0455]

DC	Célula(s) dendrítica(s)
DNP	2,4-dinitrofenilo
Gal4	Proteína reguladora GAL4, YPL248C
FCM	Citometría de Flujo
KLH	hemacianina de lapa
IC ₅₀	Concentración que produce el 50% de la inhibición máxima
IgG	Inmunoglobulina G
NT	Amino terminal
PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida
PBS	Solución salina amortiguadora de fosfatos
RGA	ensayo del gen informador
RT	temperatura ambiente
SDS	dodecilsulfato sódico
Sppl2a	péptido señal proteasa similar a 2a
TL	Ensayo de translocación
TNF	Factor de necrosis tumoral

Sppl2a RGA (ensayo del gen indicador):

[0456] Sppl2a es una aspartil proteasa intramembrana con similitudes a la presenilina, la subunidad activa del complejo γ-secretasa. El ensayo se basa en el acoplamiento de la degradación proteolítica de un sustrato sintético unido a la

membrana (proteína de fusión VP16-Gal4 con el dominio N-terminal del TNF alfa), que migra al núcleo tras la escisión, con la expresión de luciferasa impulsada por Gal4. La inhibición de Sppl2a resulta en una reducción del activador nuclear VP16-Gal4 y, por tanto, en una reducción de la producción de luciferasa. La luminiscencia dependiente de la luciferasa se representa gráficamente frente a las concentraciones del compuesto para generar una curva dosis-respuesta, que permite calcular el valor IC₅₀.

[0457] Los vectores de ADN que codifican Sppl2a humano, NT-TNF-VP16-Gal4 y un reportero de Gal4-luciferasa fueron transfectados transitoriamente en células HEK293. En un experimento típico se mezclaron 5µg de plásmido para SPPL2a, 10µg de plásmido que codifica el reportero Gal4-luciferasa y 20µg de plásmido que codifica el sustrato NT-TF-VP16-Gal4. La mezcla de ADN se combinó con 107 µl de FuGENE® (Promega), 735 µl de Opti-MEMO (Life Technologies) y se incubó durante 5 minutos a RT. A esta mezcla se añadieron 20 mL de células HEK293 concentradas y se mezclaron bien. La suspensión celular se distribuyó en una placa sólida blanca de 384 pocillos. Al cabo de 5 horas, se estamparon 50 nl de compuesto en DMSO en los pocillos mediante pintool. La placa se incubó durante 24h a 37°C, 5% CO₂ en un incubador humidificado, antes de añadir 25 µl de Bright Glo. Tras incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la placa se transfirió a un luminómetro y se midió la luminiscencia. La IC₅₀ se determinó trazando la concentración del compuesto frente a los valores de luminiscencia normalizados.

γ-secretasa RGA (ensayo del gen indicador):

[0458] Las presenilinas son las subunidades activas del complejo γ-secretasa; una proteasa unida a la membrana que escinde numerosos sustratos transmembrana de tipo I. El ensayo actual se ha desarrollado para monitorizar la actividad γ-secretasa hacia Notch, un importante modulador del desarrollo de las células inmunitarias. El ensayo se basa en el acoplamiento de la degradación proteolítica de un sustrato sintético unido a la membrana, una proteína de fusión VP16-Gal4 con Notch1, que migra al núcleo tras la escisión, donde activa la expresión de luciferasa impulsada por Gal4. Los inhibidores de la γ-secretasa darán lugar a una reducción del activador nuclear VP16-Gal4 y, por tanto, a una reducción de la producción de luciferasa. La luminiscencia dependiente de la luciferasa se representa gráficamente frente a las concentraciones del compuesto para generar una curva dosis-respuesta, que permite calcular el valor IC₅₀.

[0459] Los vectores de ADN que codifican Notch1-VP16-Gal4 humano y un reportero de Gal4-luciferasa fueron transfectados transitoriamente en células HEK293, que expresan componentes de γ-secretasa endógenamente. En un experimento típico se mezclaron 10 µg de plásmido que codifica el reportero Gal4-luciferasa y 20 µg de plásmido que codifica el sustrato Notch1-VP16-Gal4. La mezcla de ADN se combinó con 107 µl de FuGENE® (Promega), 735 µl de Opti-MEMO (Life Technologies) y se incubó durante 5 minutos a RT. A esta mezcla se añadieron 20 mL de células HEK293 concentradas y se mezclaron bien. La suspensión celular se distribuyó en una placa sólida blanca de 384 pocillos. Al cabo de 5 horas, se estamparon 50 nl de compuesto en DMSO en los pocillos mediante pintool. La placa se incubó durante 24h a 37°C, 5% CO₂ en un incubador humidificado, antes de añadir 25 µl de Bright Glo. Tras incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la placa se transfirió a un luminómetro y se midió la luminiscencia. La IC₅₀ se determinó trazando la concentración del compuesto frente a los valores de luminiscencia normalizados.

Ensayo TL Sppl2a:

[0460] SPPL2a, TL en células U-2 OS. Para los ensayos de formación de imágenes se utilizaron líneas celulares estables U-2 OS que expresan SPPL2a humano de forma constitutiva y un sustrato TNFα(aa1-76) NTF marcado con EGFP bajo un promotor regulado por doxiciclina. Las células se sembraron a 3000 células/30 µL/384 pocillos en DMEM/GlutaMaxTM-I (Invitrogen) suplementado con FBS al 10% sin tetraciclina (Amimed) y se incubaron a 37 °C, 5% de CO₂ durante 3-4 h. Posteriormente, se añadieron a cada pocillo 3,3 µl de inhibidores, prediluidos en medio que contenía doxiciclina para curvas de concentración-respuesta de 11 puntos, utilizando un dispositivo de manipulación de líquidos de pocillos CyBi (Cybio AG, Jena, Alemania) para obtener concentraciones finales de inhibidores que oscilaban entre 100 µM y 1 nM (concentración final de DMSO 0,9% (v/v)) y 5 µg/mL de doxiciclina). Las células se incubaron con el inhibidor a 37 °C, 5% de CO₂ durante 24 h. A continuación, las células se fijaron en PFA/PBS al 4% y, paralelamente, los núcleos se tiñeron con Hoechst (Invitrogen) 1:5000 en PBS durante 30 minutos. Se tomaron imágenes de las placas con un lector Cellomics ArrayScan VTI HCS con objetivo de 10x/ 0,3NA (Thermo Fisher Scientific, EE.UU.). Se adquirieron seis imágenes por pocillo. Las imágenes para la señal EGFP (Ex395, Em509) y el colorante nuclear Hoechst (Ex350, Em425) se adquirieron simultáneamente con el análisis de imágenes utilizando el algoritmo de ensayo "Nuclear Translocation" del software Cellomics ArrayScan. Los núcleos se detectaron a partir de la tinción Hoechst, la máscara nuclear se transfirió al canal EGFP y se definió una región anular de citoplasma de 4 píxeles de ancho alrededor del núcleo. La intensidad de la señal EGFP se midió tanto en la región nuclear como en la región anular del citoplasma de cada célula individual (en general se analizaron 800-1000 células individuales por pocillo), y se calculó la diferencia de la intensidad nuclear media frente a la intensidad citoplasmática media de la señal EGFP ("CircRingAvgIntenDiffCh2" = "CircAvgIntenCh2" - "RingAvgIntenCh2"). Además, se obtuvo el número de células (función denominada "ValidCellCount") y se utilizó para calcular la toxicidad celular (CC50). El porcentaje de inhibición se calculó en relación con los controles positivo (0,5 µM LY-411,575= 100% de inhibición) y negativo (DMSO = 0% de inhibición). El valor IC₅₀ se calculó a partir del gráfico del porcentaje de inhibición frente a la concentración del inhibidor utilizando un software de análisis de regresión no lineal, por ejemplo, Origin (OriginLab Corp.).

Ensayo CD74/p8 en sangre total de ratón: formato citometría de flujo

[0461] La sangre total de ratón Balb/c (citratado de sodio) fue pedida a Bioreclamation LLC; USA. La sangre se utilizó al día siguiente de su recepción (almacenada a 4 °C). Se transfirieron 100 µL de sangre a una placa con formato de 96 pocillos, en la que se depositaron previamente los compuestos, diluciones de 11 puntos a partir de 30 µM, que se iban a ensayar. La placa se incubó durante 5 h en la incubadora a 37 °C, 5% de CO₂ bajo movimiento continuo. Tras la incubación, la sangre se diluyó con tampón de lisis de glóbulos rojos (Amined; Cat. Nr 3-13F00-H o BD; Cat. N.º 555899). La solución se mezcló mediante pipeteo y se incubó 10 min en el incubador a 37 °C. Los leucocitos se sedimentaron durante 3 min a 2000 rpm. Tras eliminar el sobrenadante, se resuspendió el sedimento celular y se lavó dos veces en tampón RCB y se mantuvo = 5 min a temperatura ambiente, seguido de una centrifugación durante 2 min a 2000 rpm. El sedimento celular se resuspendió en D-PBS y se centrifugó dos veces. Por último, las células se introdujeron en D-PBS/0,5% de suero bovino fetal inactivado/2mM de EDTA. La suspensión celular se trató con tinción fijable Live/Dead (Life Technologies, versión >470 nm), las células B se identificaron mediante tinción de superficie con un anticuerpo anti-B220 acoplado a fluoróforo APC. Tras la tinción, las células se lavaron abundantemente con PBS. Las células se permeabilizaron y se fijaron en tampón de lisado FACS (BD; nº 349202, dilución 1:10 en agua) y se marcaron con un anticuerpo anti CD74 marcado con FITC, se lavaron una vez más con tampón de lisado FACS diluido y se centrifugaron. El sedimento celular se lavó con D-PBS/0,5% de suero bovino fetal inactivado/2 mM de EDTA y PBS antes del análisis en un citómetro de flujo. Las concentraciones del compuesto se representaron gráficamente frente a la intensidad (intensidad de fluorescencia media) de la señal CD74 en la célula B de vida *gated* y la IC₅₀ se determinó ajustando los datos para una respuesta a la dosis de 11 concentraciones.

Datos Biológicos:

[0462] Los compuestos aquí descritos fueron evaluados utilizando los ensayos descritos anteriormente. La Tabla 5 enumera los correspondientes valores de IC₅₀ (µM) obtenidos para cada compuesto de ejemplo descrito anteriormente.

Tabla 5

Ejemplo no.	SPPL2a TL IC ₅₀ (μM)	SPPL2a RGA IC ₅₀ (μM)	g-secretasa RGA IC ₅₀ (μM)	Sangre entera Sppl2a CD74 IC ₅₀ (μM)
1	0,024	0,029	>10	0,358
2	0,45	0,180	>10	nd
3	0,0005	0,003	>10	0,100
4	0,001	0,012	>10	0,100
5	0,002	0,002	>10	0,225
6	0,002	0,002	>10	1,564
7	0,003	0,002	>10	0,120
8	0,003	0,004	>10	2,433
9	0,003	0,004	>10	0,157
10	0,004	0,005	>10	0,289
11	0,004	0,003	>10	0,095
12	0,005	0,004	>10	0,280
13	0,006	0,008	>10	0,161
14	0,007	0,003	>10	0,269
15	0,011	0,008	>10	nd
16	0,011	0,008	>10	0,659
17	0,011	0,005	>10	2,354
18	0,012	0,003	>10	nd
19	0,012	0,006	>10	0,819
20	0,012	0,220	>10	nd
21	0,013	0,007	>10	5,939
22	0,014	0,012	>10	3,000
23	0,016	0,021	>10	0,992
24	0,021	0,033	>10	1,655
25	0,024	0,009	>10	0,420
26	0,025	0,101	>10	2,233
27	0,026	0,005	>10	0,947

Ejemplo no.	SPPL2a TL IC ₅₀ (μM)	SPPL2a RGA IC ₅₀ (μM)	g-secretasa RGA IC ₅₀ (μM)	Sangre entera Sppl2a CD74 IC ₅₀ (μM)
28	0,028	0,088	>10	nd
29	0,029	0,084	>10	nd
30	0,029	0,016	>10	nd
31	0,033	0,022	>10	nd
32	0,037	0,010	>10	0,174
33	0,037	0,007	>10	nd
34	0,043	0,050	>10	nd
35	0,045	0,034	>10	nd
36	0,045	0,034	>10	nd
37	0,053	0,032	>10	nd
38	0,054	0,043	>10	nd
39	0,054	0,024	>10	nd
40	0,057	0,042	>10	nd
41	0,059	0,037	>10	nd
42	0,062	0,027	>10	0,847
43	0,063	0,104	>10	1,737
44	0,067	0,027	>10	nd
45	0,078	0,086	>10	2,514
46	0,079	0,054	>10	2,683
47	0,083	0,041	>10	0,741
48	0,085	0,022	>10	nd
49	0,091	0,089	>10	nd
50	0,097	0,090	>10	1,395
51	0,099	0,052	>10	nd
52	0,118	0,030	9,7	0,148
53	0,125	0,022	>10	0,279
54	0,129	0,048	>10	nd
55	0,163	0,152	>10	nd
56	0,191	0,101	>10	nd
57	0,332	0,148	>10	nd
58	0,373	0,194	>10	nd
59	0,555	0,661	>10	nd
60	0,580	0,277	>10	nd
61	0,686	0,691	>10	nd
62	0,0003	0,057	>10	0,317
63	0,0006	0,011	>10	0,343
64	0,001	0,003	8,1	0,230
65	0,001	0,014	>10	0,519
66	0,002	0,002	8,1	0,136
67	0,002	0,005	>10	nd
68	0,003	0,034	>10	0,329
69	0,003	0,009	>10	1,242

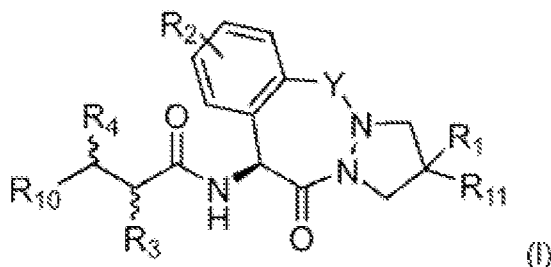
Ejemplo no.	SPPL2a TL IC ₅₀ (μM)	SPPL2a RGA IC ₅₀ (μM)	g-secretasa RGA IC ₅₀ (μM)	Sangre entera Sppi2a CD74 IC ₅₀ (μM)
70	0,004	0,013	>10	nd
71	0,004	0,004	>10	nd
72	0,004	0,009	>10	nd
73	0,004	0,025	>10	nd
74	0,004	0,013	>10	nd
75	0,005	0,004	>10	nd
76	0,005	0,007	>10	1,690
77	0,006	0,005	>10	0,250
78	0,006	0,043	>10	nd
79	0,007	0,010	>10	nd
80	0,007	0,008	>10	0,910
81	0,008	0,005	>10	nd
82	0,009	0,036	>10	1,873
83	0,009	0,006	>10	nd
84	0,009	0,040	>10	nd
85	0,010	0,022	>10	0,203
86	0,010	0,004	>10	nd
87	0,010	0,010	>10	nd
88	0,010	0,007	>10	nd
89	0,011	0,060	>10	0,649
90	0,011	0,011	>10	0,635
91	0,011	0,024	>10	0,500
92	0,012	0,011	>10	nd
93	0,012	0,168	>10	1,129
94	0,012	0,034	>10	2,540
95	0,012	0,023	>10	nd
96	0,012	0,028	>10	nd
97	0,013	0,015	>10	nd
98	0,014	0,008	>10	nd
99	0,014	0,050	>10	0,892
100	0,015	0,028	>10	0,272
101	0,015	0,007	>10	0,473
102	0,017	0,123	>10	1,519
103	0,017	0,013	>10	1,247
104	0,017	0,017	>10	nd
105	0,018	0,023	>10	nd
106	0,010	0,008	1,6	nd
107	0,015	0,011	3,5	nd
108	0,003	0,003	3,7	nd
109	0,002	0,003	>10	10,000
110	0,015	0,020	>10	nd
111	0,666	0,077	2,661	nd

Ejemplo no.	SPPL2a TL IC ₅₀ (μM)	SPPL2a RGA IC ₅₀ (μM)	g-secretasa RGA IC ₅₀ (μM)	Sangre entera Sppl2a CD74 IC ₅₀ (μM)
112	0,139	0,028	1,584	nd
113	0,180	0,042	2,105	nd
114	0,548	0,063	1,255	nd
115	3,974	0,228	0,956	nd
116	0,116	0,013	0,398	nd
117	0,140	0,021	0,979	nd
118	0,116	0,019	2,610	nd
119	0,185	0,019	0,756	nd

nd indica no determinado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o un cocristal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo,



donde:

Y es CH₂ o C=O;

R₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

R₂ es H o halógeno;

R₃ es H, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquilC₁-C₆-fenilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₄ es H, alquiloC₁-C₆ o alquilC₁-C₆-fenilo;

R₁₀ es -NHC(=O)R₅, -C(=O)NHR₅ o un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo bicíclico no está sustituido o el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más R₆;

R₅ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

i) halógeno;

ii) amino;

iii) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

iv) cicloalquenoC₃-C₆;

v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;

vi) haloalquiloC₁-C₆;

vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;

ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;

x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;

xii) -C(=O)NH-cicloalquiloC₃-C₆;

xiii) -NHC(=O)fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xiv) -C(=O)NHfenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xv) alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆;

xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆ y haloalquiloC₁-C₆;

xviii) un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, -C(=O)alquiloOC₁-C₆ o -C(=O)cicloalquiloOC₁-C₆;

xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y

xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

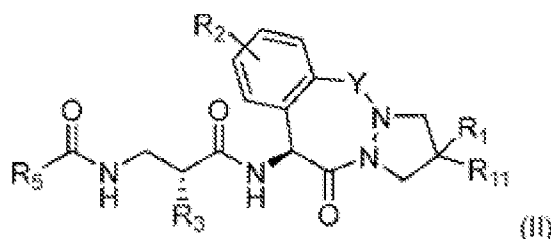
cada R_6 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , ciano y halógeno;

y R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

o

R_1 y R_{11} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (II).



donde:

Y es CH_2 o $C=O$;

R_1 es H, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

R_2 es H o halógeno;

R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo o alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;

R_5 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

i) halógeno;

ii) amino;

iii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

iv) cicloalqueno C_3-C_6 ;

v) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;

vi) haloalquilo C_1-C_6 ;

vii) $-NHC(=O)$ alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;

viii) $-NHC(=O)$ haloalquilo C_1-C_6 ;

ix) $-NHC(=O)$ cicloalquilo C_3-C_6 ;

x) $-C(=O)NH$ alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;

xi) $-C(=O)NH$ haloalquilo C_1-C_6 ;

xii) $-C(=O)NH$ cicloalquilo C_3-C_6 ;

xiii) $-NHC(=O)$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;

xiv) $-C(=O)NH$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;

xv) alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

xviii) un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, $-C(=O)$ alquilo OC_1-C_6 o $-C(=O)$ cicloalquilo OC_1-C_6 ;

xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 y un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $-OH$, alcoxi C_1-C_6 o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y

xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 y un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;

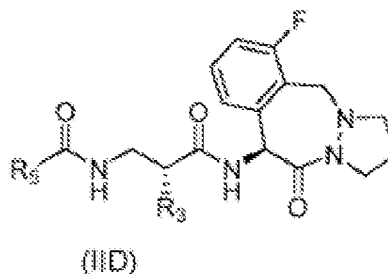
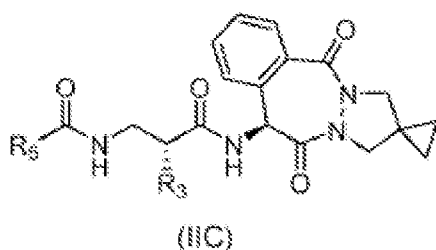
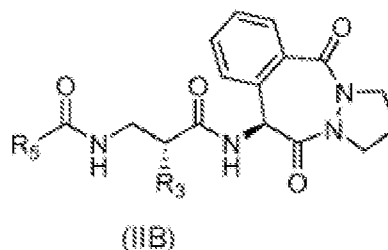
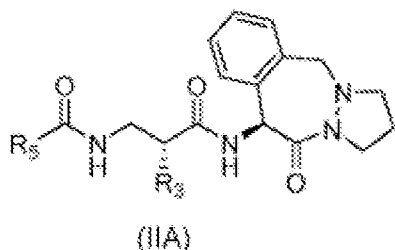
cada R_6 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , ciano y halógeno;

y R_{11} es H, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

o

R_1 y R_{11} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, o un cocristal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIA), Fórmula (IIB), Fórmula (IIC) o Fórmula (IID):



donde

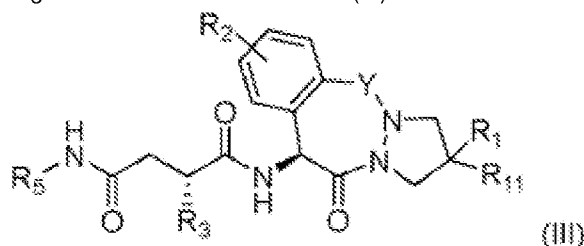
R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo o alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;

R_5 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- i) halógeno;
- ii) amino;
- iii) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;
- iv) cicloalqueno C_3-C_6 ;
- v) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;
- vi) haloalquilo C_1-C_6 ;
- vii) $-NHC(=O)$ alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;
- viii) $-NHC(=O)$ -haloalquilo C_1-C_6 ;
- ix) $-NHC(=O)$ -cicloalquilo C_3-C_6 ;
- x) $-C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6 ;
- xi) $-C(=O)NH$ -haloalquilo C_1-C_6 ;
- xii) $-C(=O)NH$ -cicloalquilo C_3-C_6 ;
- xiii) $-NHC(=O)$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;
- xiv) $-C(=O)NH$ fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_1-C_6 ;
- xv) alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
- xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;
- xviii) un heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, $-C(=O)$ alquilo OC_1-C_6 o $-C(=O)$ cicloalquilo OC_1-C_6 ;
- xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterociclociclo de 4 a 6

miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y
 xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclico de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o un cocristal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (III).



donde:

Y es CH₂ o C=O;

R₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

R₂ es H o halógeno;

R₃ es H, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquiloC₁-C₆-fenilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₅ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

i) halógeno;

ii) amino;

iii) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

iv) cicloalquenoC₃-C₆;

v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;

vi) haloalquiloC₁-C₆;

vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;

ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;

x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;

xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;

xii) -C(=O)NH-cicloalquiloC₃-C₆;

xiii) -NHC(=O)fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xiv) -C(=O)NHfenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;

xv) alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆;

xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆ y haloalquiloC₁-C₆;

xviii) un heterociclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, -C(=O)alquiloOC₁-C₆ o -C(=O)cicloalquiloOC₁-C₆;

xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo; y

xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclico de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquenoC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente

sustituido por alcoxiC₁-C₆;

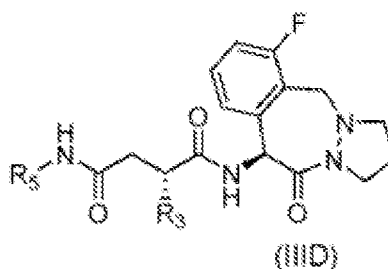
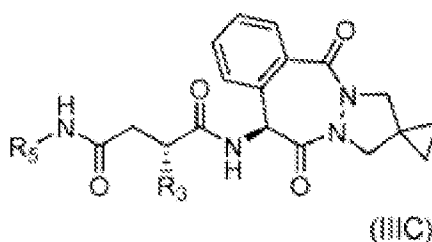
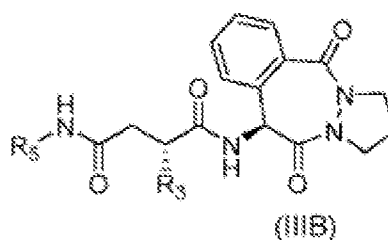
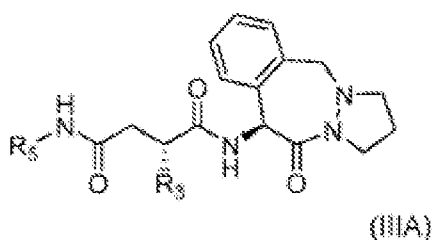
cada R₆ se selecciona independientemente entre alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, ciano y halógeno;

y
R₁₁ es H, alquiloC₁-C₆ o halógeno;

o

R₁ y R₁₁, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, o un cocristal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, que tenga una estructura de Fórmula (IIIA), Fórmula (IIIB), Fórmula (IIIC) o Fórmula (IIID):



donde

R₃ es H, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquilC₁-C₆-fenilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R₅ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, donde el heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o el heteroarilo de 5 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- i) halógeno;
- ii) amino;
- iii) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;
- iv) cicloalquenoC₃-C₆;
- v) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ o fenilo;
- vi) haloalquiloC₁-C₆;
- vii) -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;
- viii) -NHC(=O)-haloalquiloC₁-C₆;
- ix) -NHC(=O)-cicloalquiloC₃-C₆;
- x) -C(=O)NH-alquiloC₁-C₆, en el que el alquiloC₁-C₆ está opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆;
- xi) -C(=O)NH-haloalquiloC₁-C₆;
- xii) -C(=O)NH-cicloalquiloC₃-C₆;
- xiii) -NHC(=O)fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;
- xiv) -C(=O)NHfenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquiloC₁-C₆;
- xv) alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆;
- xvi) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- xvii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆ o haloalcoxiC₁-C₆ y haloalquiloC₁-C₆;
- xviii) un heterociclocilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, -C(=O)alquiloOC₁-C₆ o -

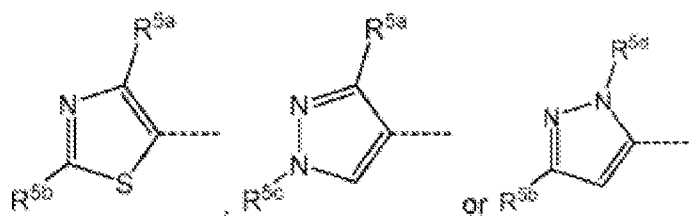
C(=O)cicloalquiloOC₁-C₆; y

xix) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tenga 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo esté sin sustituir o el heteroarilo esté sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclociclo de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalqueniloC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxiC₁-C₆ o un heterociclociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por oxo;

xx) un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que el heteroarilo está sin sustituir o el heteroarilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, halógeno, haloalquiloC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, heterociclico de 4 a 6 miembros, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalqueniloC₃-C₆ y un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxiC₁-C₆.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en el que R₃ es metilo, etilo, propilo o iso-propilo, CF₃, -CH₂-fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo o -CH₂CH₂OCH₃.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en el que R₅ es



donde

R^{5a} es alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆ o halógeno;

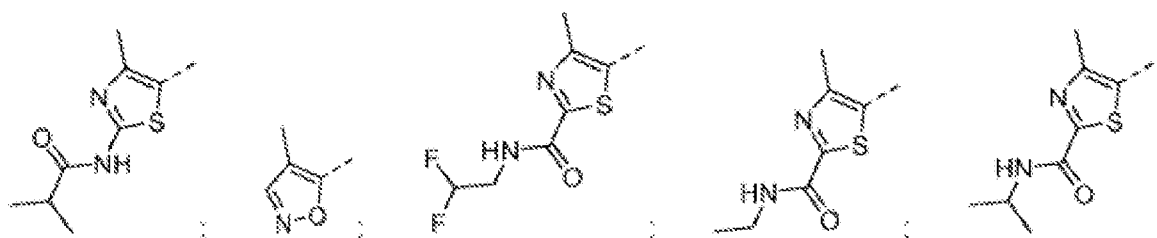
R^{5b} es -C(O)-NH-alquiloC₁-C₆, -C(O)NH-haloalquiloC₁-C₆, -C(O)NHfenilo, -NHC(=O)alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₁-C₆, cicloalqueniloC₃-C₆, heterociclico de 3 a 6 miembros, heteroarilo de anillos de 4 o 6 miembros; en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₅-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆ o cicloalquiloC₁-C₆; y en los que heterociclico está opcionalmente sustituido con oxo, -C(O)O-alquiloC₃-C₆ o -C(O)O-cicloalquiloC₁-C₆; y en los que -C(O)NHfenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloC₃-C₆;

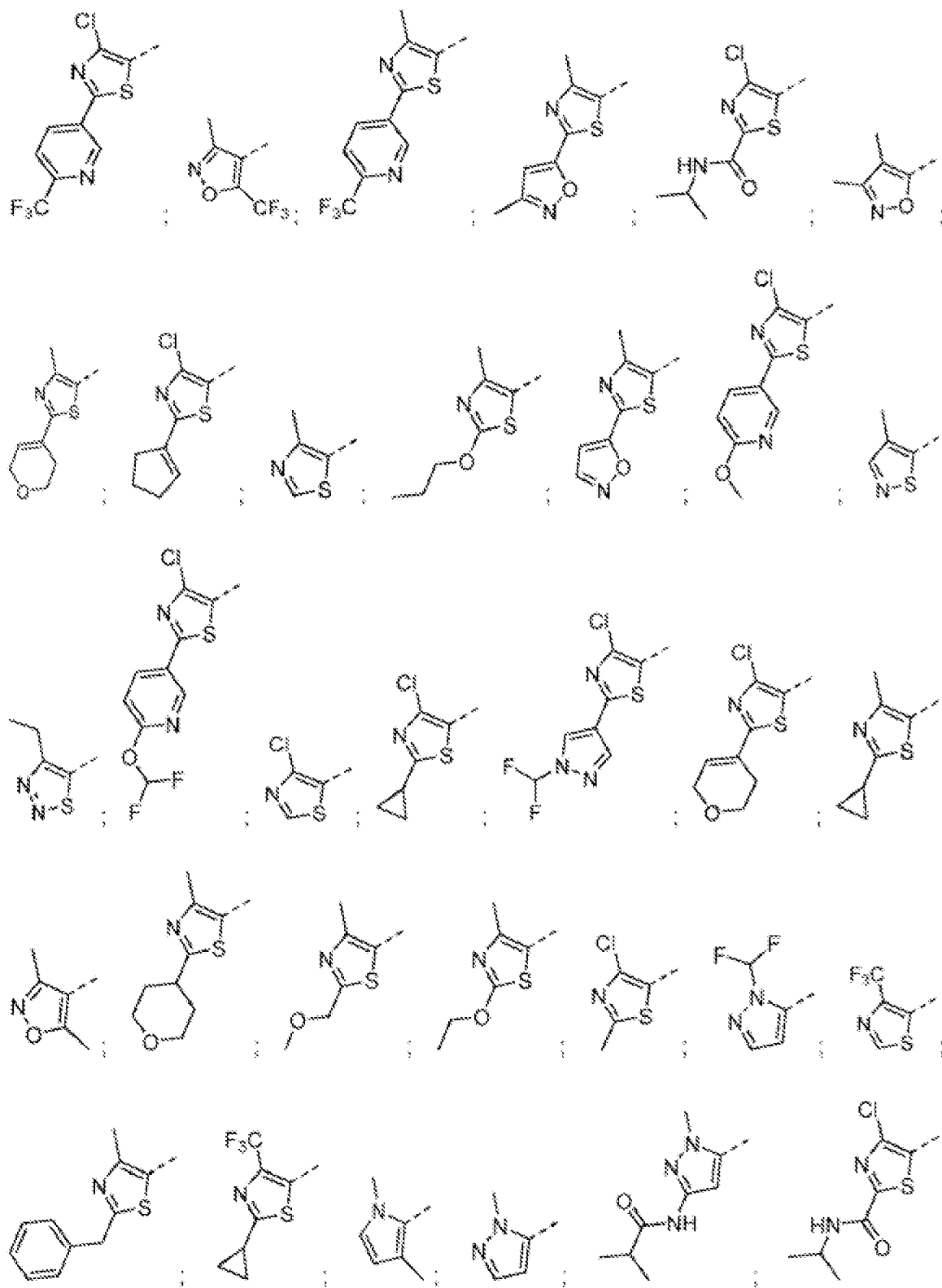
R^{5c} es un heteroarilo en anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

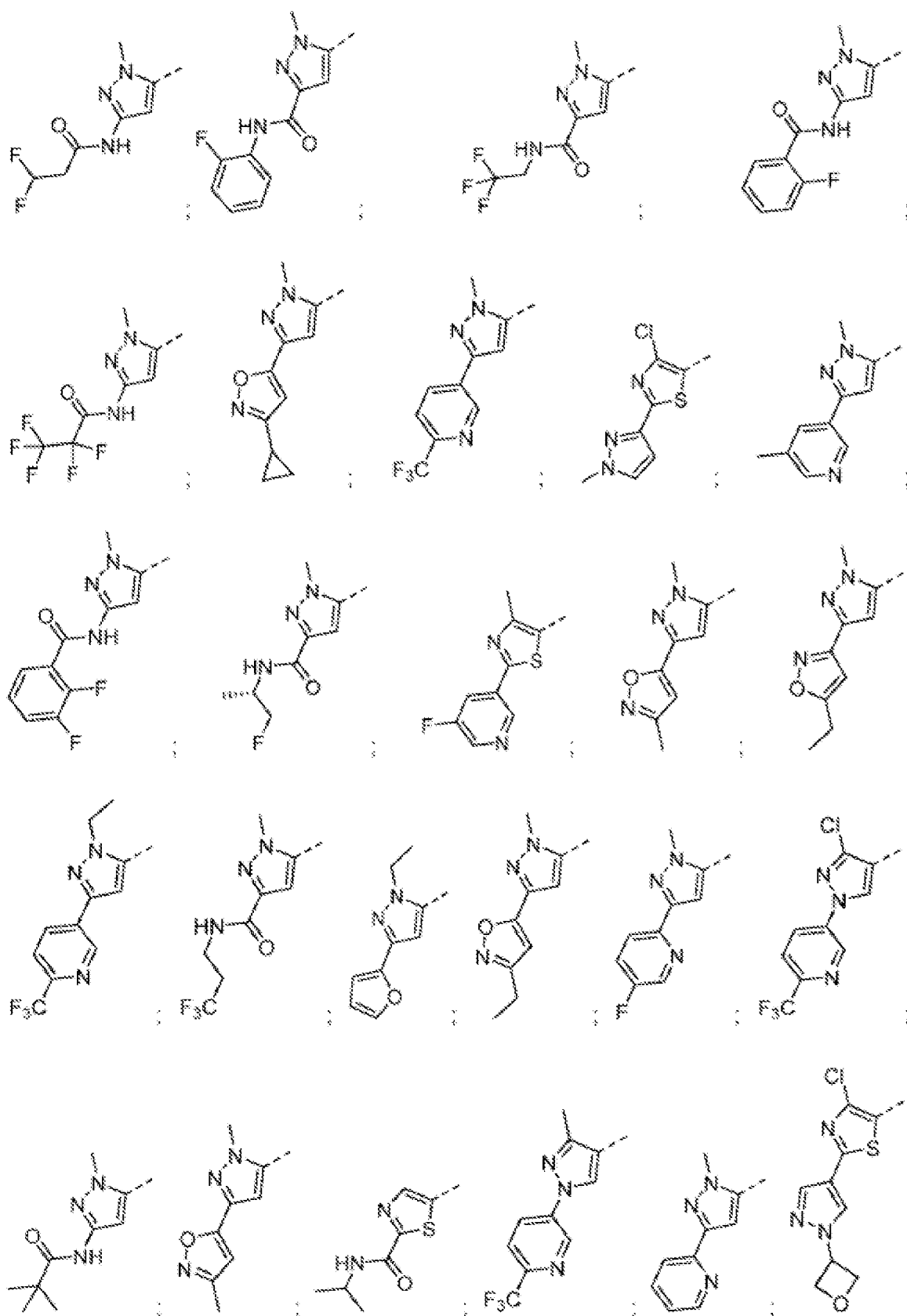
y

R^{5d} es alquiloC₁-C₆ o haloalquiloC₁-C₆.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en el que R₅ es:



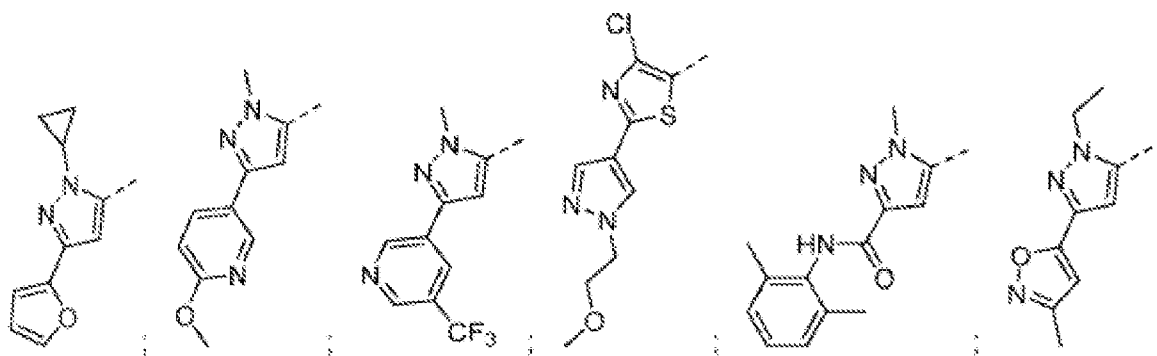




5

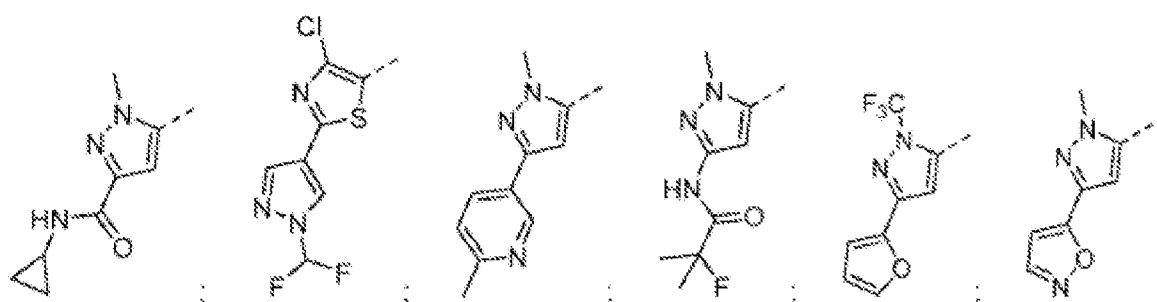
10

15



20

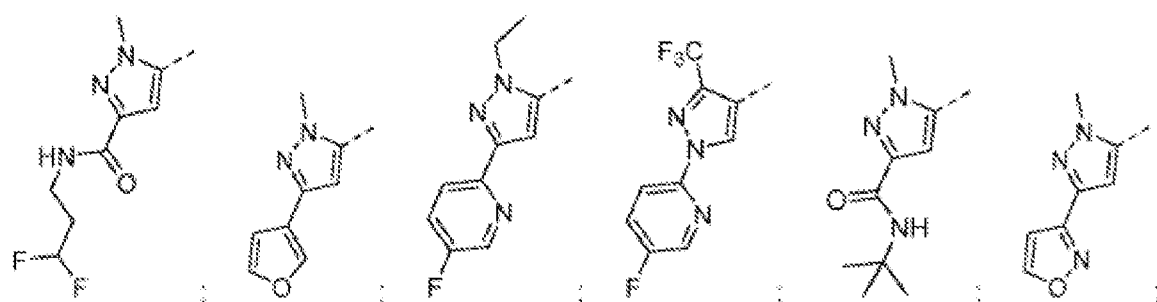
25



30

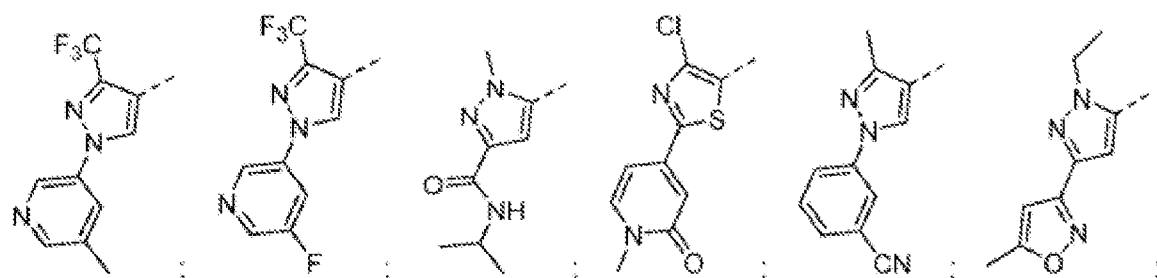
35

40



45

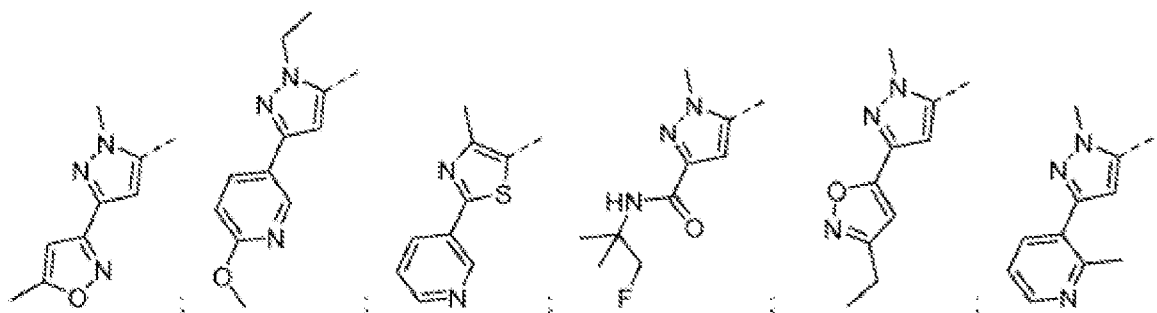
50



55

60

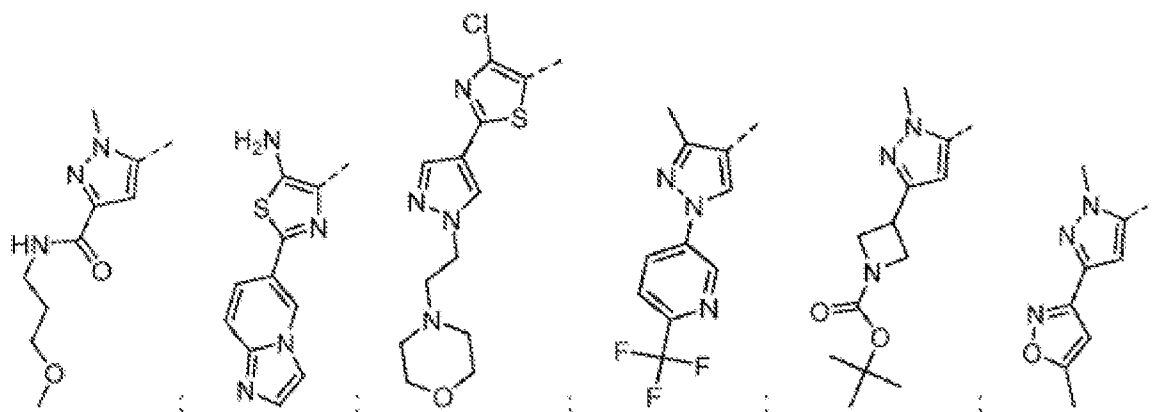
65



5

10

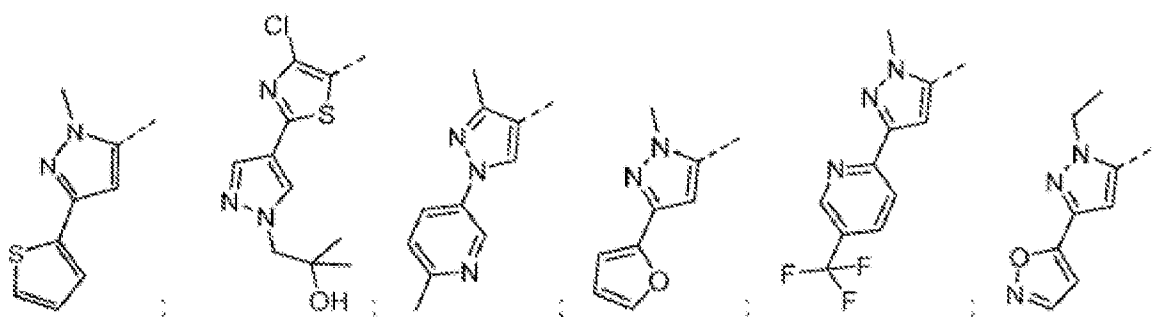
15



20

25

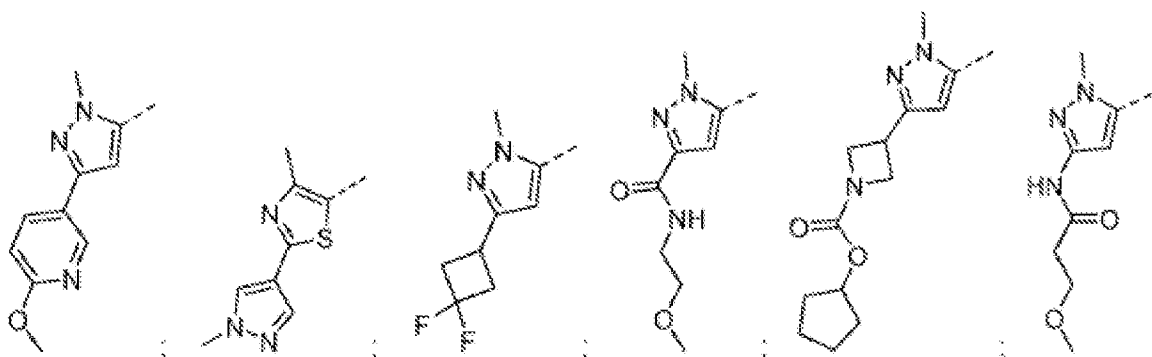
30



35

40

45

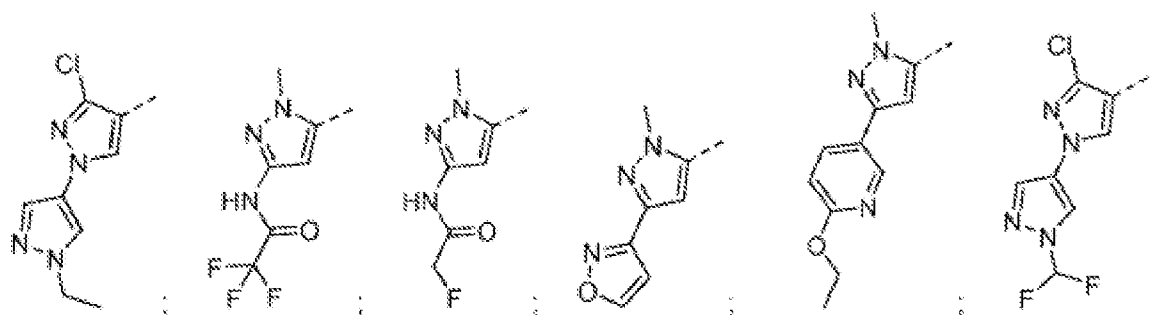


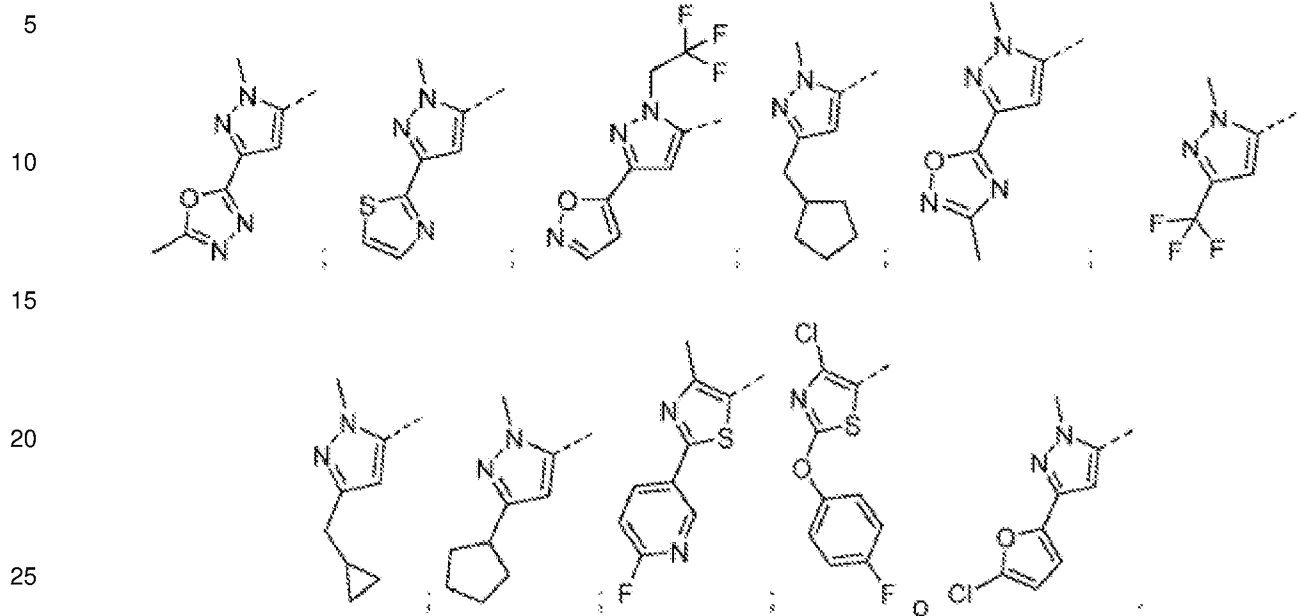
50

55

60

65





9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

- N*⁶,4-dimetil-*N*⁵-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
N-((*R*)-2-(((*S*)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-trifluoropropil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida;
 2-isobutiramido-4-metil-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-isobutiramido-4-metil-*N*-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-(2,2-difluoroetil)-4-metil-*N*⁵-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁵-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-*N*²-(2,2-difluoroetil)-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*²-etil-4-metil-*N*⁵-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-(2,2-difluoroetil)-4-metil-*N*⁵-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-*N*²,4-dimetiltiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*²-etil-4-metil-*N*⁵-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*²,4-dimetil-*N*⁵-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-((*R*)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-*N*²-etil-4-metiltiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶,4-dimetil-*N*⁵-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
*N*⁶-isopropil-4-metil-*N*⁵-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-cloro-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
*N*⁶-etil-4-metil-*N*⁵-((*R*)-2-metil-3-oxo-3-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 3-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-5-(trifluorometil)isoxazole-4-carboxamida;
 4-metil-*N*-((*R*)-2-(((*S*)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1*H*,5*H*-benzo[*d*]pirazolo[1,2-*a*][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;

N^6 -isopropil-4-metil- N^5 -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 5 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 N^6 -(2,2-difluoroetil)-4-metil- N^6 -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -
 benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-cloro- N^6 -isopropil- N^6 -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 10 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-metil- N -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)amino)propil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
 N^6 -isopropil-4-metil- N^5 -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 15 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 3,4-dimetil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)isoxazol-5-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2 H -piran-4-il)-4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 20 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 N^6 -((R)-2-ciclopropil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)amino)propil)- N^6 -isopropil-4-metil)tiazol-2,5-dicarboxamida;
 4-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)- N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 25 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 30 il)carbamoil)butil)-2-propoxitiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 H ,3 H ,5 H -espiro[benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepina-2,1'-
 ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 2-(isoxazol-5-il)-4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-
 10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 3,4-dimetil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 35 il)carbamoil)pentil)isoxazol-5-carboxamida;
 4-cloro- N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)-
 4-metilisotiazol-5-carboxamida;
 40 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 H ,3 H ,5 H -spiro[benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-
 10-il)carbamoil)butil)-4-etil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -
 benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-
 45 trifluoropropil)-4-metil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro- N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 50 il)carbamoil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-2-ciclopropil-3-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)amino)-3-oxopropil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-4-metoxi-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)-4-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-ciclopropil- N -((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 55 a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-(3,6-dihidro-2 H -piran-4-il)-4-metil- N -((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -
 benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1 H -pirazol-4-il)- N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 H ,3 H ,5 H -
 espiro[benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-(3,6-dihidro-2 H -piran-4-il)- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2-
 60 a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 N -((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)-3,3,3-
 65 trifluoropropil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
 4-cloro- n -((r)-2-(((s)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1 h ,3 h ,5 h -espiro[benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepina-2,1'-
 ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil-2-(tetrahidro-2 H -piran-4-il)- N -((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -
 benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 4-metil- N -((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1 H ,5 H -benzo[d]pirazolo[1,2- a][1,2]diazepin-10-
 il)carbamoil)butil)isoxazol-5-carboxamida;

2-(metoximetil)-4-metil-N-((R)-3,3,3-trifluoro-2-(((S)-11-oxo-2,3, 10, 11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-etoxi-4-metil-N-((R)-2-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)carbamoil)butil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-2-ciclopropil-N-((R)-2-ciclopropil-3-(((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)-3-oxopropil)tiazol-5-carboxamida;
 4-cloro-N-((R)-2-ciclopropil-3-(((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)-3-oxopropil)-2-metil-5-carboxamida;
 1-(difluorometil)-N-((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((R)-2-(((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepina-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida;
 2-bencil-4-metil-N-((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-n-((r)-2-(((s)-5,11-dihidro-1h,3h,5h-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)carbamoil)butil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida;
 1,3-dimetil-N-((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 1-metil-N-((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (R)-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclobutil-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(2-(isopropilcarbamoil)-4-metil-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(3-(isopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(2-fluorobenzamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(2,3-difluorobenzamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-N⁴-(3-(isopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(3-(((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(5-etilisoxazol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclobutil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-espiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-etil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;

(R)-N⁴-(1-etil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-(3-etilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 5 (R)-N⁴-(3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 10 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-pivalamido-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(2-(isopropilcarbamoil)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 15 (R)-2-metil-N⁴-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)-N⁴-(3-isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 20 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-ciclopropil-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 25 (R)-N⁴-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 30 (S)-2-ciclopropil-N¹-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-N⁴-(3-(((S)-1-fluoropropan-2-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(1-etil-3-(3-metilisoxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 35 (R)-N⁴-(3-(ciclopropilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-2-ciclopropil-N⁴-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida;
 (S)-N⁴-(4-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 40 (R)-2-metil-N⁴-(1-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (S)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-10,11-dihidro-1H,3H,5H-spiro[benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepine-2,1'-ciclopropan]-10-il)succinamida;
 45 (S)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-ciclopropil-N¹-((S)-5,11-dioxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-N⁴-(3-((2-fluorofenil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 50 (R)-N⁴-(3-((2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida;
 (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 55 (R)-2-metil-3-(7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-3-(7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-3-(7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanamida;
 60 (R)-3-(4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 (R)-3-(6-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;
 65 (R)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-N¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahidro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)propanamida;

(R)-N-((S)-6-fluoro-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)-3-(5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanamida,

y

(R)-2-((5-fluoro-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)pentanamida

o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es *N*⁶,4-dimetil- *N*⁵-((R)-2-metil-3-oxo-3-(((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)amino)propil)tiazol-2,5-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es (R)-*N*⁴-(3-Isobutiramido-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-*N*¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es (R)-2-metil-*N*⁴-(1-metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)-*N*¹-((S)-11-oxo-2,3,10,11-tetrahydro-1H,5H-benzo[d]pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-10-il)succinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, y al menos otra sustancia farmacológica.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un cocrystal, solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento.

16. "Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un cocrystal, solvato, hidrato, una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de Sppl2a, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmune y se selecciona entre pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, enfermedad de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), nefritis lúpica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (ME), hepatitis autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, miocarditis, dermatitis atópica, síndrome de Goodpasture o diabetes tipo I, o en donde la enfermedad o trastorno es enfermedad injerto contra huésped (GvHD) aguda o crónica; o la prevención del rechazo en procedimientos clínicos/quirúrgicos de trasplante de órganos sólidos o poblaciones celulares, o en donde la enfermedad a tratar es linfoma."