(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 814 325**

(51) Int. CI.:

C07D 401/14 (2006.01) ***A61P 9/00*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2017 PCT/US2017/040846**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18009622**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2017 E 17740240 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3481816**

(54) Título: **Derivados de lactama, urea cíclica y carbamato y de triazolona como inhibidores potentes y selectivos de ROCK**

(30) Prioridad:

07.07.2016 US 201662359341 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HU, ZILUN;
WANG, CAILAN;
QUAN, MIMI L.;
GLUNZ, PETER W. y
LADZIATA, VLADIMIR

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Derivados de lactama, urea cíclica y carbamato y de triazolona como inhibidores potentes y selectivos de ROCK

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de lactama, urea y carbamato cíclicos y triazolona, composiciones que los contienen y usos de los mismos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad aberrante de la Rho cinasa.

Antecedentes de la invención

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

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa, T. *et al*., Hypertension, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al*., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al*., Hepatology, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martínez, M.C. *et al*., Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. *et al*., J. Biochem., 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores conocidos de ROCK fasudilo (Asano, T. *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al*., Nature, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una conexión para el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al*., FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al*., Nature, *ibid.)* se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor en la presión sanguínea en las ratas control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

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

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

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

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

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

Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al*., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005)). Asimismo, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo inflamación de las vías aéreas e hiperreactividad (Henry, P.J. *et al*., Pulm. Pharmacol. Ther., 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. *et al*., J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al*., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al*., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al*., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B. K. *et al*., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. *et al*., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)).

Persiste una necesidad médica no cumplida de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular supuso el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, suponiendo la enfermedad coronaria ~1 de 6 muertes globales en todos los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se descubrió que aproximadamente el 33,5 % de la población adulta de los Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010 aproximadamente 6,6 millones de adultos en Estados Unidos tendrían insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos pacientes.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, el documento US 2008/0275062 A1), fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasmo cerebral. Se mantiene una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cancerosas, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, la disfunción eréctil y el glaucoma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de lactama, urea y carbamato cíclicos y triazolona, que incluyen los estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con actividad aberrante de ROCK.

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

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada en un paciente que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

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

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

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

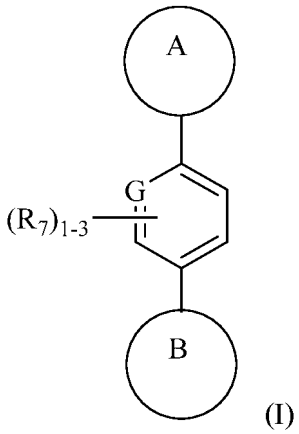
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a dos agentes adicionales.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

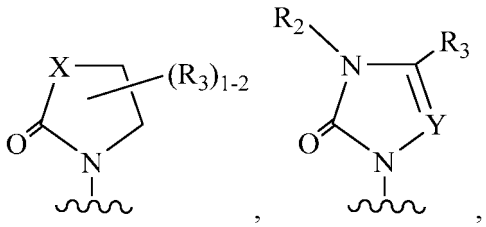
En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I):



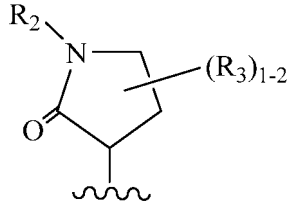
(I)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre

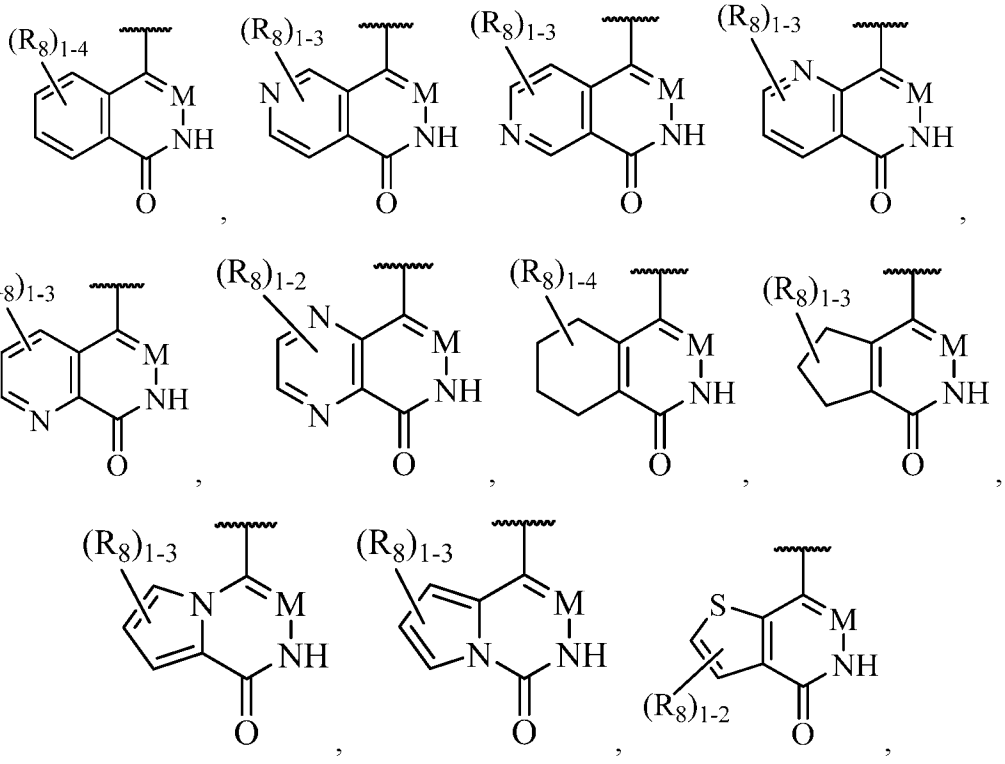


y

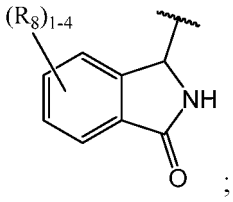


;

el anillo B se selecciona independientemente entre



y



;

G se selecciona independientemente entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
X se selecciona independientemente entre CR_1, NR_2 y O;
Y se selecciona independientemente entre CR_3 y N;
L está ausente o se selecciona independientemente entre $-NR_4-$, $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ y -O-;
R_1 es $L-R_5$;
R_2 es $-(CR_4R_4)_n-R_5$;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 Re y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 Re;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; como alternativa, cuando L es $-NR_4-$, $-C(O)NR_4-$, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, -

$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 Re, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 Re y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 Re;

R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;

R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;

R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

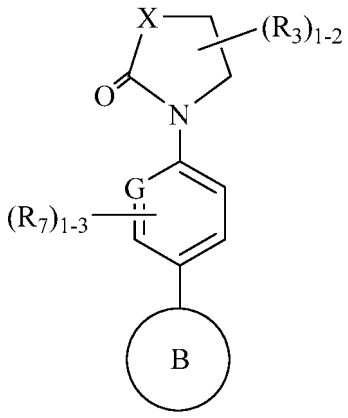
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

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

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

r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

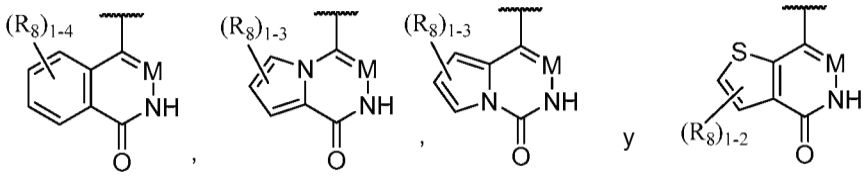
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



(II)

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

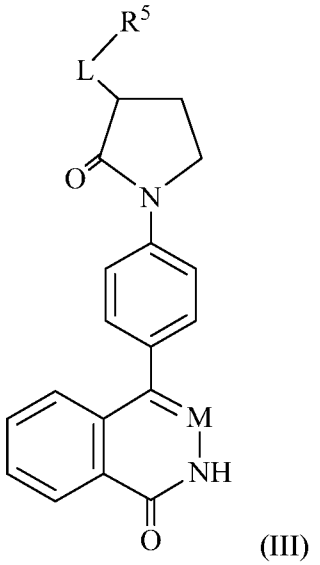
el anillo B se selecciona entre



;

G se selecciona entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
X se selecciona independientemente entre CR_1, NR_2 y O;
L está ausente o se selecciona independientemente entre $-NR_4-$, $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ y -O-; R_1 es $L-R_5$;
R_2 es $-(CR_4R_4)_n-R_5$;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; como alternativa, cuando L es $-NR_4-$, $-C(O)NR_4-$, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y $-(CH_2)_rOR_b$;
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

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

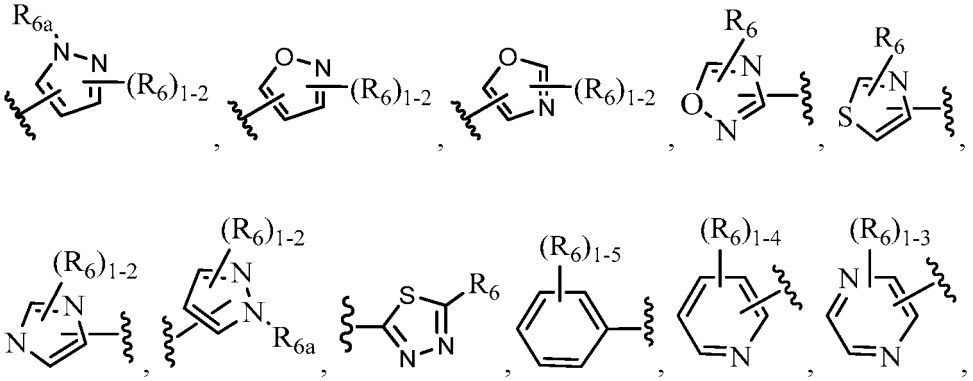


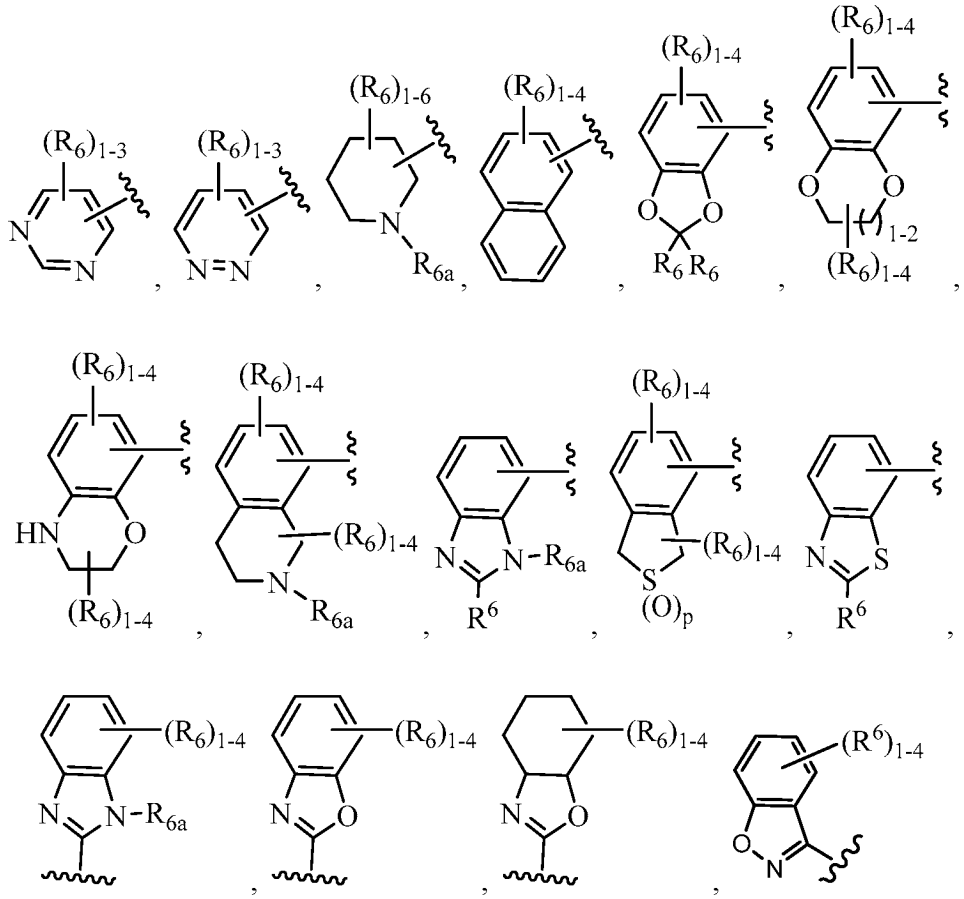
(III)

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

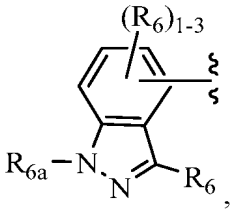
L está ausente o se selecciona independientemente entre -NR_4-, -$C(O)NR_4(CR_4R_4)_n$- y -O-;
M se selecciona independientemente entre N y CH;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; como alternativa, cuando L es -NR_4-, -$C(O)NR_4$-, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rOR_b$, -$(CR_dR_d)_rCN$, -$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, -$(CR_dR_d)_r$-arilo y -$(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, -$(CH_2)_r$-arilo, -$(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III) o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde
L se selecciona independientemente entre -NR_4-, -$C(O)NR_4(CH_2)_{0-1}$- y -O-;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre





y



R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rOR_b$, -$(CHR_d)_rCN$, -$(CHR_d)_rNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CHR_d)_r$-heterociclilo, -$(CHR_d)_r$-arilo y -$(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 Re;

R_{6a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$(CH_2)_rC(=O)R_b$, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo, -$(CH_2)_r$-heterociclilo, -$(CH_2)_r$-arilo y -$(CH_2)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

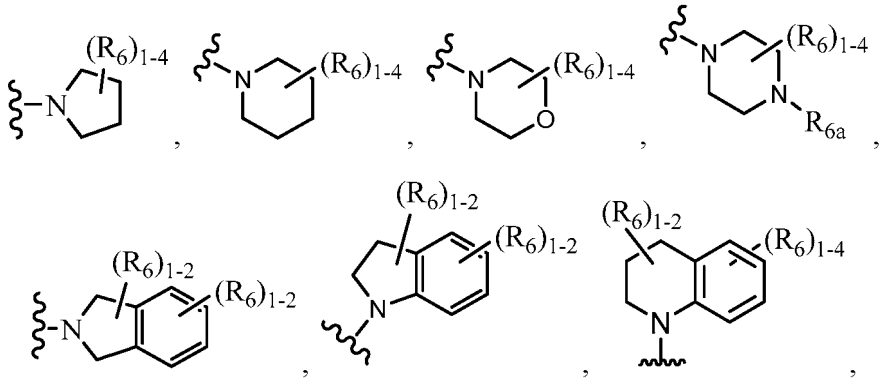
R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;

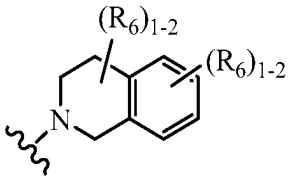
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$

y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III) o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde
L se selecciona independientemente entre $-NR_4-$ y $-C(O)NR_4-$;
R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



y



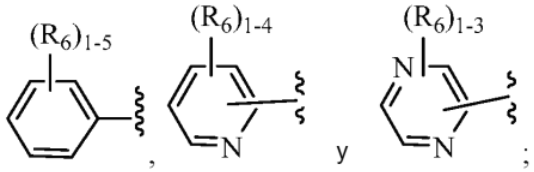
;

R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$-heterociclilo, $-(CHR_d)_r$-arilo y $-(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_{6a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo, $-(CH_2)_r$-heterociclilo, $-(CH_2)_r$-arilo y $-(CH_2)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

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

L es -O-;

R_5 se selecciona independientemente entre



R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$-heterociclilo, $-(CHR_d)_r$-arilo y $-(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

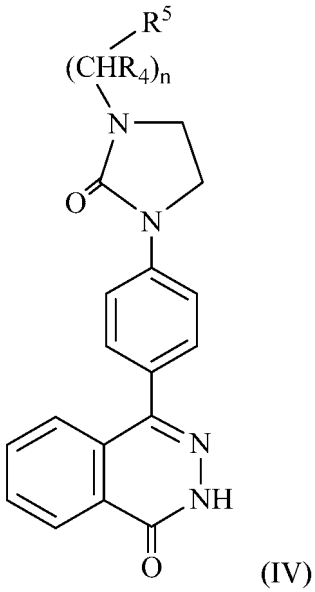
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

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

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

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

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

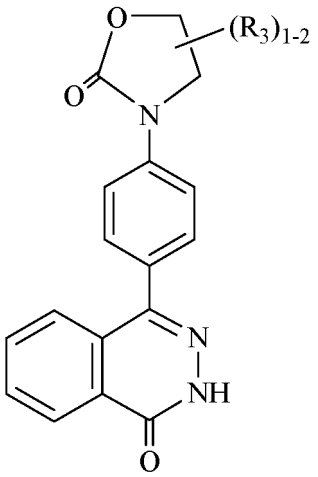


(IV)

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

R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C $_{1-4}$ sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

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



(V)

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

R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-

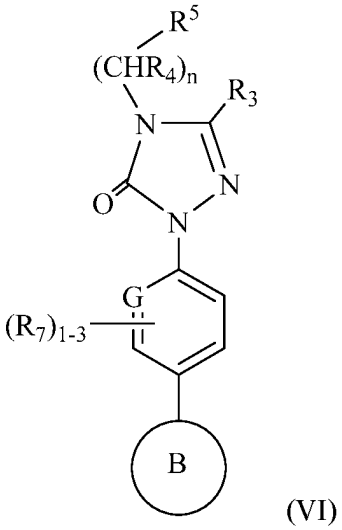
cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, -$(CH_2)_r$-arilo, -$(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

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

r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

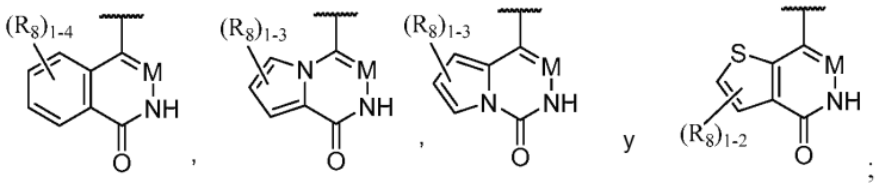
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI):



(VI)

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

el anillo B se selecciona entre



;

G se selecciona entre N y CR_7;

M se selecciona independientemente entre N y CR_9;

R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re, -$(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, -$(CH_2)_rC(=O)R_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$(CH_2)_rCN$, -$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CH_2)_rC(=O)OR_b$, -$(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, -$(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 Re y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 Re;

R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;

R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6;

R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rOR_b$, -$(CR_dR_d)_rCN$, -$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, -$(CR_dR_d)_r$-arilo y -$(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 Re, -$(CH_2)_rOR_b$;

R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y -$(CH_2)_rOR_b$;

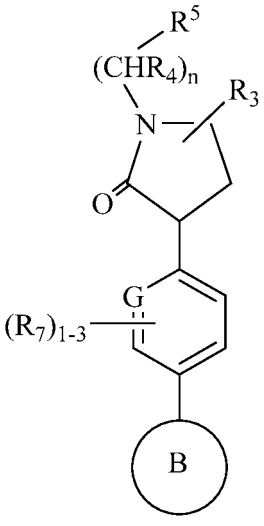
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C $_{1-4}$ sustituido con 0-4 Re;

R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5

R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

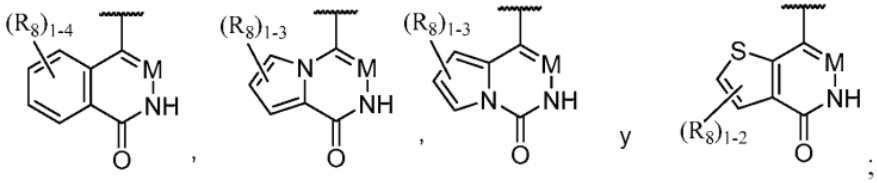
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



(VII)

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

el anillo B se selecciona entre



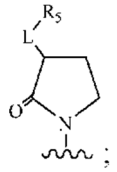
y ;

G se selecciona entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 Re y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 Re; R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 Re, $-(CH_2)_rOR_b$;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y $-(CH_2)_rOR_b$;

R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, -$(CH_2)_r$-arilo, -$(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

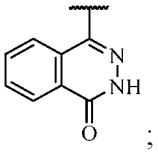
La invención se puede realizar de otras formas específicas sin alejarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en combinación con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Asimismo, se pretende que cualquier elemento (incluyendo definiciones individuales variables) de una realización se combine con cualquiera y todos los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Por ejemplo, en una realización no limitante, el anillo A es



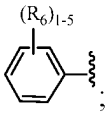
;

el anillo B es



;

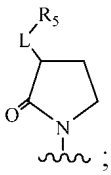
G es CH; L es -O-; R_5 es



;

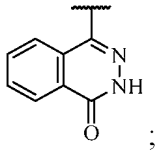
R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, F, Cl, Br y CN.

En otra realización no limitante, el anillo A es



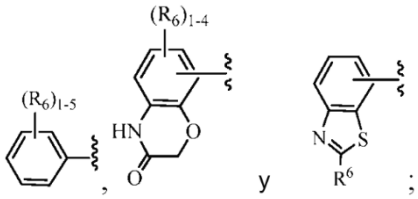
;

el anillo B es



;

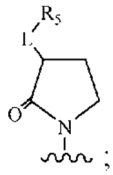
G es CH; L es -NH-; R_5 se selecciona independientemente entre



y ;

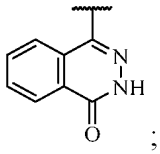
R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, F, Cl, Br y CN.

En otra realización no limitante, el anillo A es



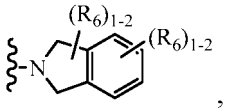
;

el anillo B es



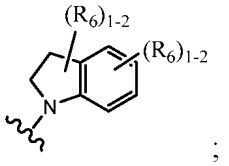
;

G es CH; L es -C(O)NR_4-; R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar



,

y



;

R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, F, Cl, Br y CN.

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 0,5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 0,1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 0,05 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de ROCK ≤ 0,01 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un producto intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión de la patología.

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

Tal como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una enfermedad subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigida a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general.

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

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o un nombre dado deberá abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando dichos isómeros existan. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están incluidas dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles

enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las cuales los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

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

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_{10}" o "alquilo C_{1-10}" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo C_1-C_6" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_2 a C_6" o "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_2 a C_6" o "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C_1 a C_6" o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. Igualmente, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y

heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_1 a C_6" o "haloalcoxi C_{1-6}", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. Igualmente, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillos mono, bi, o policíclicos. "Cicloalquilo C_3 a C_7" o "cicloalquilo C_{3-7}" pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; e incluye cualquier grupo policíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente está condensado a un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no

sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

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

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y

N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$) y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados.

Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroílo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano.

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

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

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

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácidos por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquiera de los compuestos que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

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

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se.* Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C_{1-6}, alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

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

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

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o S(O)H.

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

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ºC" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "^{1}H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "a", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
i-Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
i-Bu	Isobutilo
t-Bu	*terc*-butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
$AlCl_3$	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr_3	tribromuro de boro
BCl_3	tricloruro de boro
BEMP	2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3CN o ACN	Acetonitrilo
$CDCl_3$	deutero-cloroformo
$CHCl_3$	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre (II)
Cy_2NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético

(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triiciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H_2SO_4	ácido sulfúrico
K_2CO_3	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K_3PO_4	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato sódico
Na_2CO_3	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na_2SO_3	sulfito sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH_3	Amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio o carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph_3PCl_2	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
precatalizador de XPhos de 2ª generación	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4'6'-triisopropil-1,1'bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), Aducto de THF
SiO_2	óxido de sílice
$SnCl_2$	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-*n*-butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	trimetilsilildiazometano
T3R®	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la

técnica de la síntesis orgánica.

IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 µl que contiene HEPES 20 mM, a pH 7,5, $MgCl_2$ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 µM y sustrato peptídico 1,5 µM (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (SEC ID NO.1). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste a curva para determinar la CI_{50}; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad cinasa.

Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían actividad inhibidora de ROCK2. Su actividad inhibidora de ROCK2 (valores de CI_{50}) de ≤ 2 µM (2000 nM) se observó y se muestra en la Tabla A a continuación. Los intervalos de valores de CI_{50} de ROCK2 son los siguientes: CI_{50} de ROCK2: ++++ (<10 nM) +++ (10-100 nM) ++ (100-500 nM) + (500-2000 nM)

Tabla A

N.º de ejemplo	CI_{50} de ROCK2
1	++
2	++++
3	+
4	++
5	+
6	++
7	++
8	+
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
18	++
17	++
16	+
19	+
20	++
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+++
27	+++
28	+
29	+
30	++++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	CI_{50} de ROCK2
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	++
42	+++
43	+++
44	+
45	+
46	++
47	+
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	++++
53	++
54	+
55	+++
56	++++
57	+++
58	++++
59	++
60	+++
61	+++
62	++++
63	++
64	+++
65	++
66	++++
67	+++
68	+++
69	+++
70	++
71	+++
72	+
73	++++
74	+++
75	+
76	+++
77	+++
78	+++
79	++++
80	++++
81	+++
82	++++
83	+++
84	++++
85	++++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (casa una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirigen. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990).

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede proporcionar de manera continua o intermitente. Asimismo, la formulación puede desarrollarse para el suministro intramuscular y subcutáneo que garantice una liberación gradual del principio farmacéuticamente activo.

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

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes

disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros solubles como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en distintos momentos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica

que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo contenedor y el componente (c) se localiza fuera del segundo contenedor. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

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

El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo contenedor incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

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

Otras características de la invención serán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se ofrecen para ilustrar la invención y que no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

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

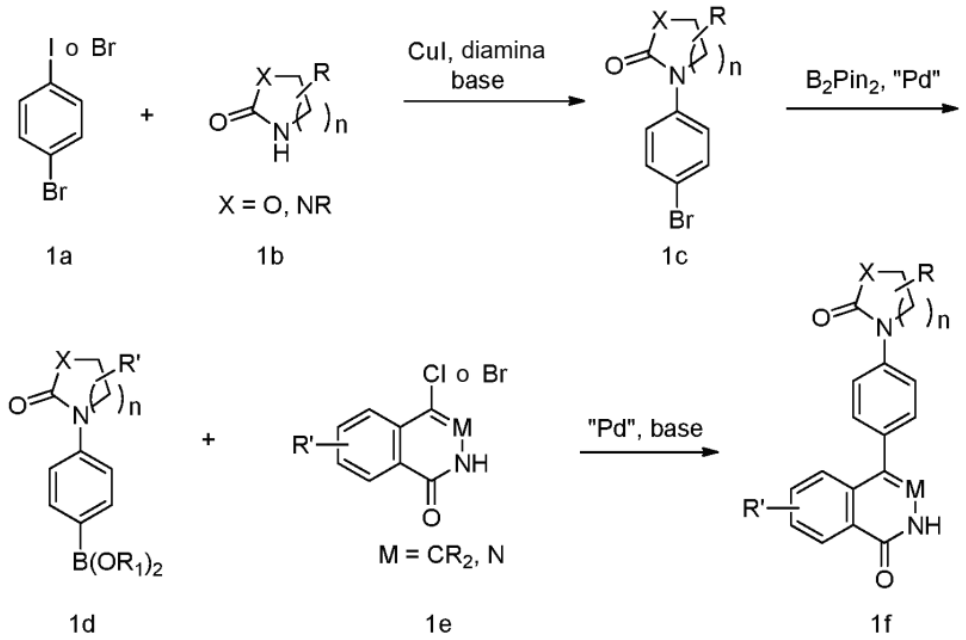
Se proporcionan ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos

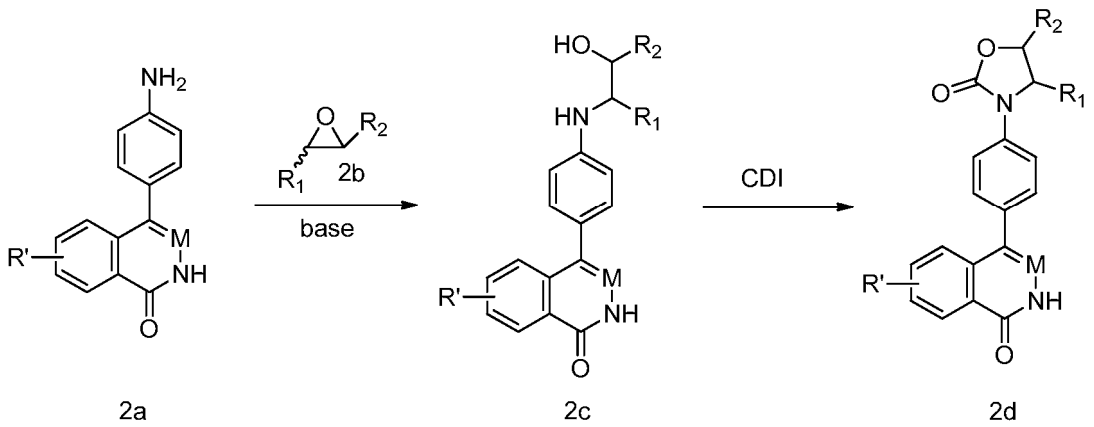
descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas al experto capacitado es Greene *et al*. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema 1.



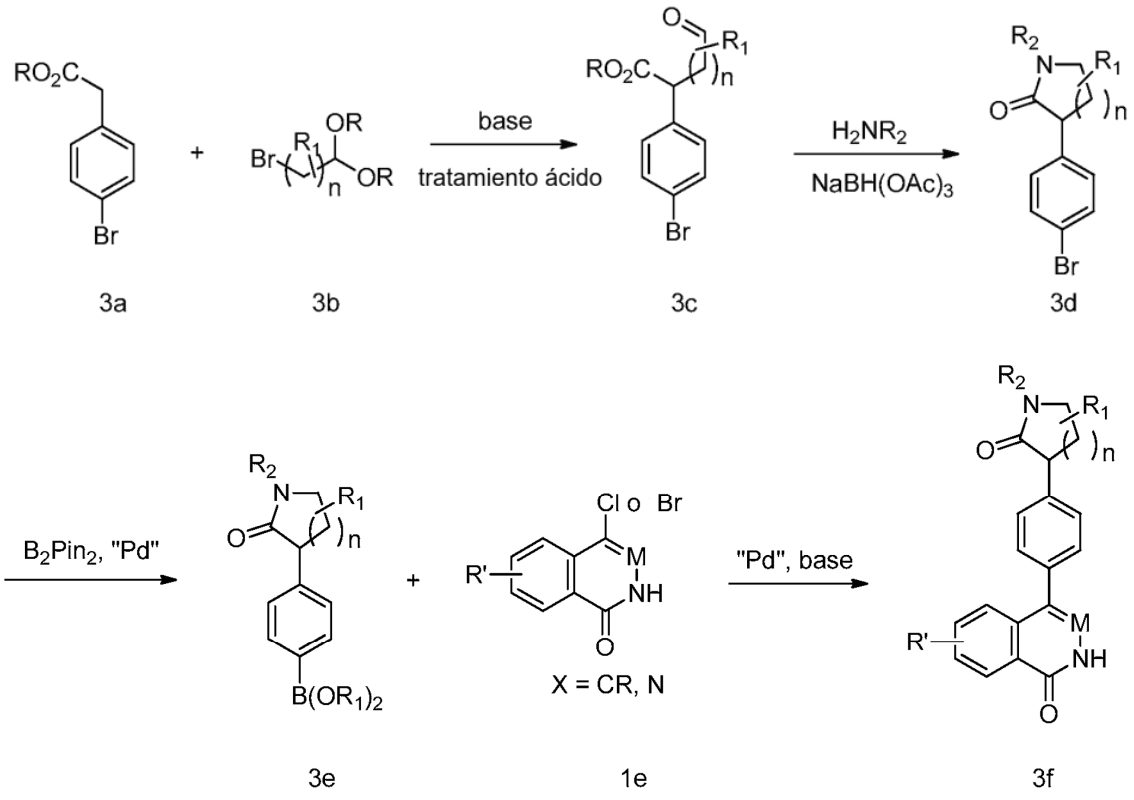
El **esquema 1** muestra la síntesis de los compuestos genéricos **1f**. El acoplamiento tipo Ullmann entre el haluro de arilo **1a** y la lactama o la urea o el carbamato cíclico **1b** proporciona el intermedio **1c**. El intermedio **1c** se convierte en el ácido borónico o el boronato **1d**, que experimenta acoplamiento de Suzuki-Miyaura con **1e** en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ para proporcionar **lf.**

Esquema 2.



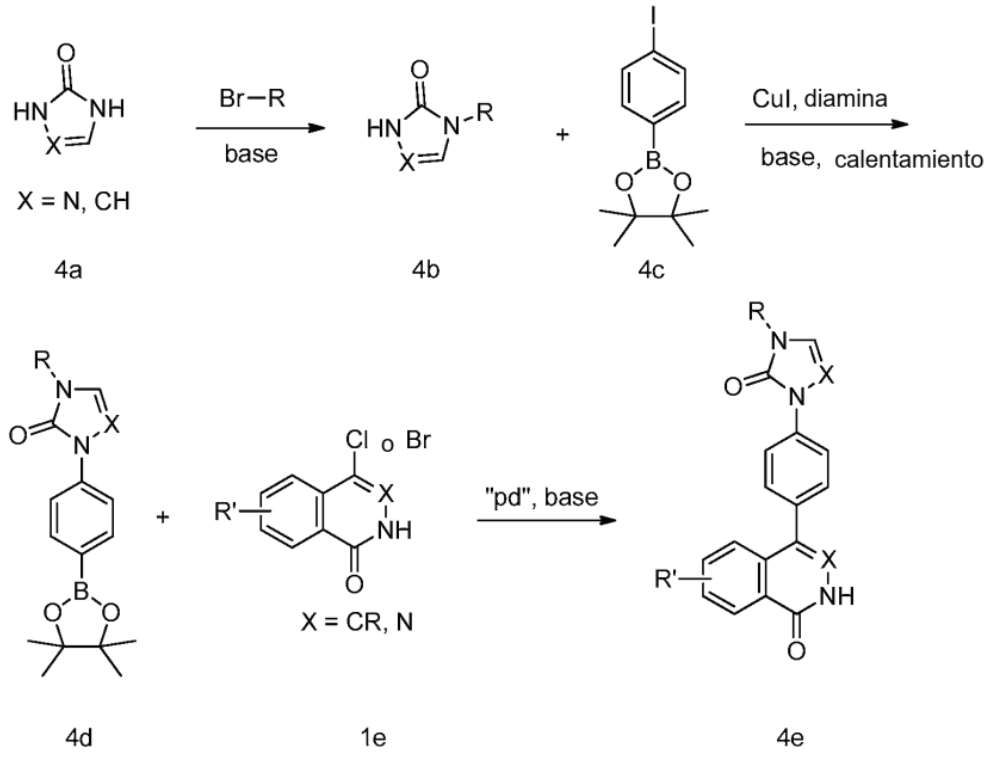
El derivado de oxazolidinona **2d** en **Esquema 2** es forma mediante una reacción de ciclación utilizando CDI a partir del intermedio de hidroxilamina **2c,** que se obtiene haciendo reaccionar el derivado de anilina **2a** con el epóxido **2b** en una condición de reacción básica usando una base tal como TEA, K_2CO_3 o CS_2CO_3.

Esquema 3



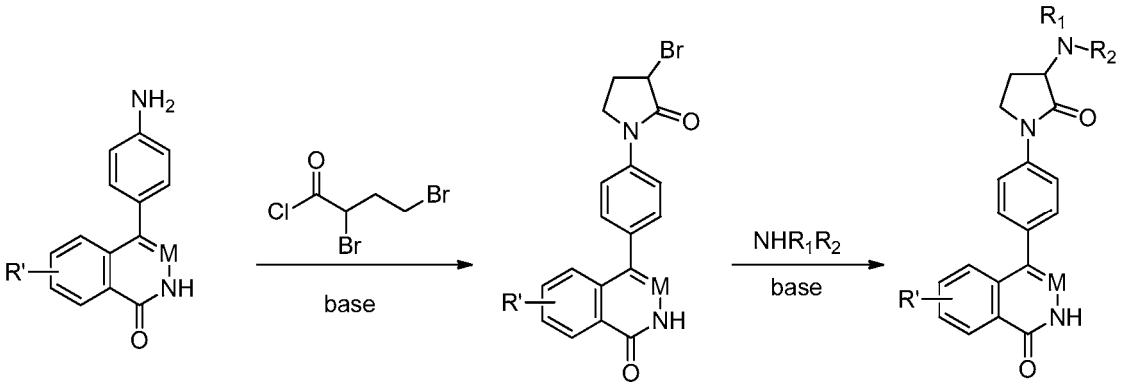
La síntesis de la lactama unida a carbono diana **3f** se indica en el **esquema 3**. La alquilación del 4-bromofenilacetato **3a** con un alquilbromuro funcionalizado de manera apropiada **3b** en presencia de una base, tal como KHMDS, proporciona el intermedio **3c** después de tratamiento ácido. El intermedio **3c** experimenta una aminación reductora con una amina primaria, seguida de cierre del anillo *in situ* para proporcionar la lactama **3d.** El intermedio **3d** se convierte en el ácido borónico o boronato **3e,** que reacciona con **1e** en condiciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ para proporcionar **3f.**

Esquema 4



El **esquema 4** muestra la síntesis de la imidazolona o la triazolona diana **4e.** La alquilación de **4a** proporciona **4b.** La reacción tipo Ullmann de **4b** con el yoduro de arilo **4c** proporciona el boronato **4d,** que experimenta acoplamiento de Suzuki-Miyaura con **1e** en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ para proporcionar el compuesto diana **4e.**

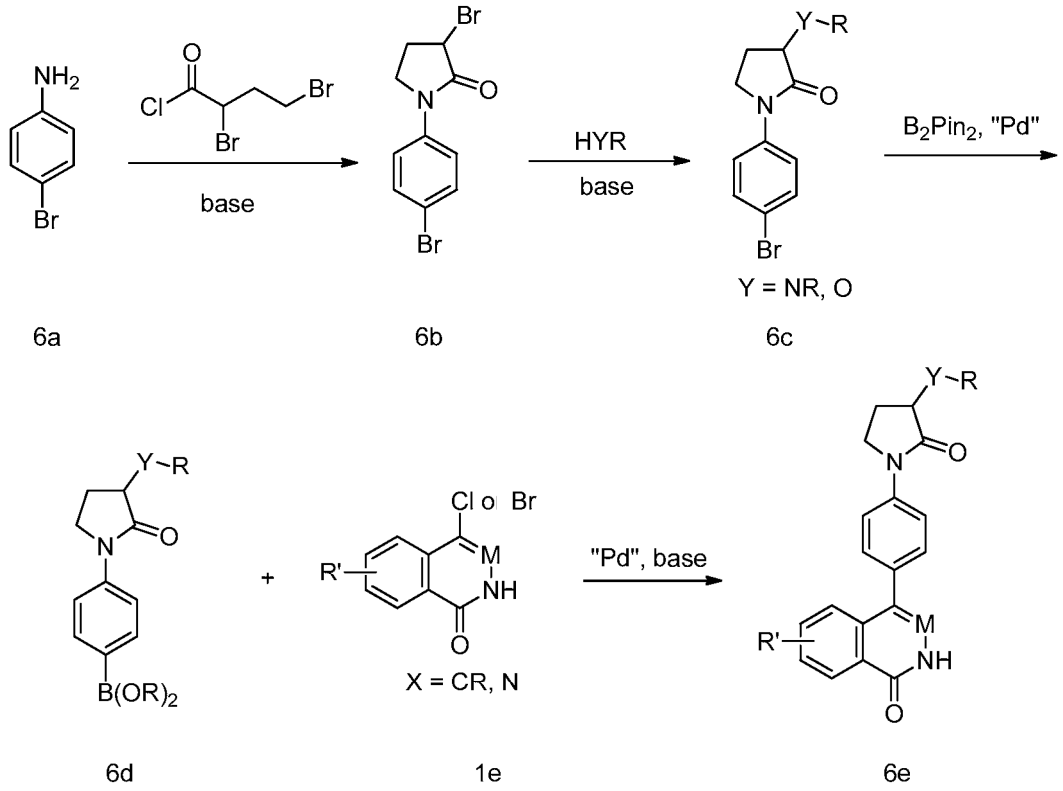
Esquema 5.



2a 5b 5c

El **esquema 5** muestra la síntesis de la lactama diana **5c** a partir de **2a.** La anilina **2a** reacciona con cloruro de 2,4-dibromobutanoílo en presencia de bases tales como K_3PO_4, NaOH para proporcionar la bromolactama **5b.** El intermedio **5b** reacciona con una amina para proporcionar **5c.**

Esquema 6.



6a 6b 6c 6d 1e 6e

El **esquema 6** muestra la síntesis de la diana **6e** y la síntesis alternativa de la diana **5c** a partir de la anilina **6a.** En una condición básica, **6a** reacciona con cloruro de 2,4-dibromobutanoílo para proporcionar el dibromuro **6b.** El intermedio **6b** reacciona con una amina o un alcohol, en presencia de una base tal como K_2CO_3, para proporcionar el derivado de lactama **6c.** El bromuro de arilo **6c** se convierte en el ácido arilborónico o el éster de boronato **6d** mediante acoplamiento con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador tal como

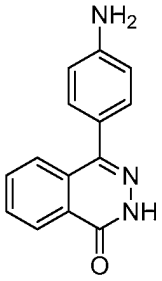
$PdCl_2$(dppf). El acoplamiento Suzuki-Miyaura entre **6d** y el haluro de arilo **1e** en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ proporciona el compuesto diana **6e.**

La purificación de los productos intermedios y finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO_2 preenvasados eluyendo bien con gradientes de hexanos y EtOAc o bien con DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando columnas C18 eluyendo con gradientes de disolvente A (H_2O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H_2O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H_2O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H_2O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H_2O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y disolvente B (ACN al 98 %, H_2O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de H_2O/ACN/TFA. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0.1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A: agua con acetato de amonio 20 mM; Disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-65 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

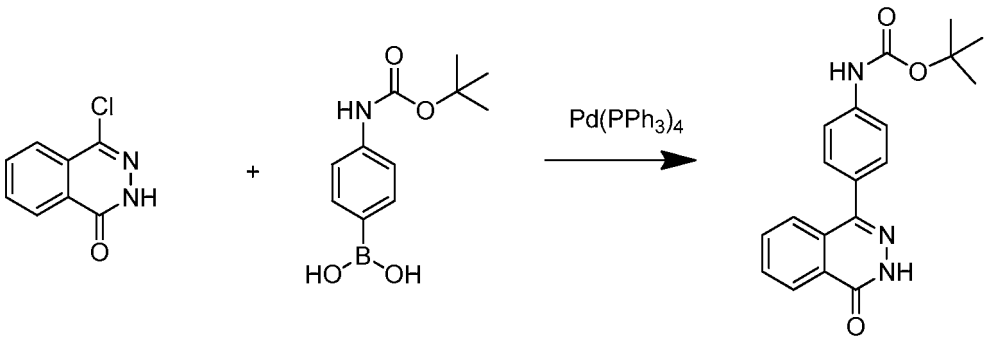
A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica de fase inversa.

Método A: Columna Sunfire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de disolvente B durante 10 min y después 100 % de disolvente B durante 5 min. El disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).
Método B: Columna XBridge Feniol (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de disolvente B durante 10 min y después 100 % de disolvente B durante 5 min. El disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).
Método C: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 ºC; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Flujo: 1,11 ml/min.
Método D: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 ºC; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Flujo: 1,11 ml/min.

Intermedio 1: sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-aminofenil)ftalazin-1(2H)-ona



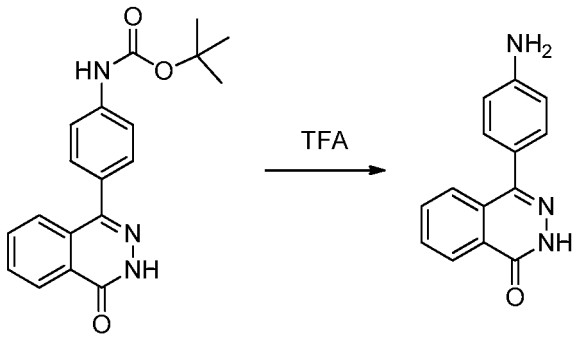
Intermedio 1A: (4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo



A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (118 mg, 0,653 mmol), ácido (4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)fenil)borónico (170 mg, 0,72 mmol) y K_3PO_4 (347 mg, 1,63 mmol), se le añadió dioxano (9 ml) y agua (1 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con argón (5x)). Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (37,8 mg, 0,033 mmol), después la mezcla se desgasificó (2x). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para

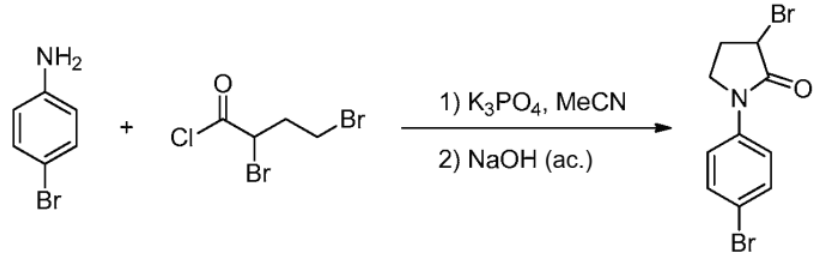
proporcionar 150 mg (68 %) del intermedio 1A. MS (ESI) m/z 338,1 $(M+H)^+$.

Intermedio 1B:



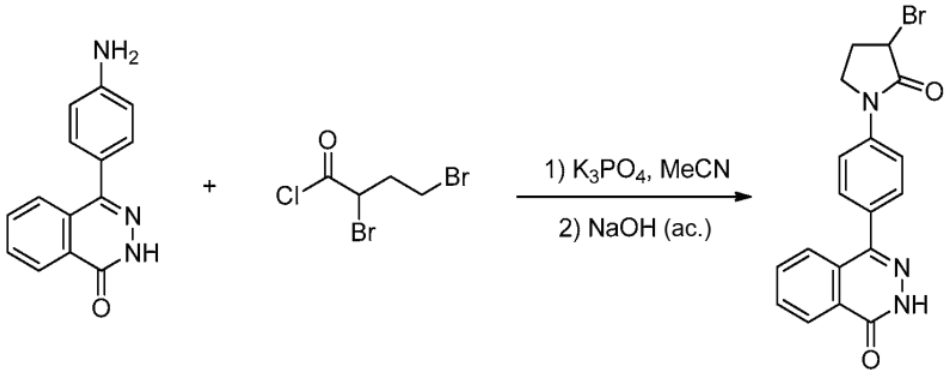
El intermedio 1A (150 mg, 0,45 mmol) se mezcló con CH_2Cl_2 (3 ml), se añadió TFA (2 ml), se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, después HPLC preparativa para proporcionar 62 mg (59 %) del intermedio 3. MS (ESI) *m/z* 238,1 $(M+H)^+$; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (dt, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H)

Intermedio 2: 3-bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona



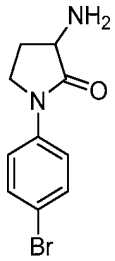
A una solución de 4-bromoanilina (4,85 g, 28,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió K_3PO_4 (5,98 g, 28,2 mmol) y cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (3,73 ml, 28,2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a ta durante 1 h. A la reacción se le añadió después solución al 50 % de NaOH (7,44 ml, 141 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h más. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el intermedio 2 (7,66 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 317,9/319,9/321,9$(M+H)^+$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 7,0, 2,9 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 9,8, 7,8, 6,6 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J = 10,0, 7,6, 2,6 Hz, 1H), 2,75 (dc, J = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 2,47 (ddt, J = 14,4, 6,7, 2,9 Hz, 1H).

Intermedio 3: 4-(4-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona

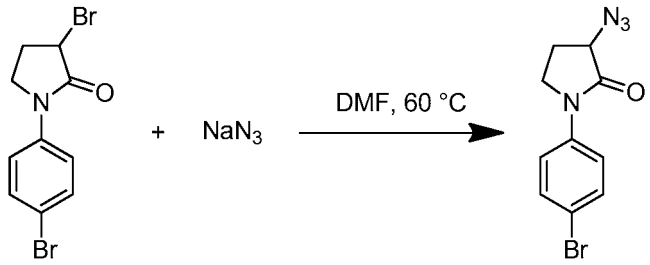


A una suspensión del intermedio 1 (300 mg, 1,26 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_3PO_4 (268 mg, 1,26 mmol) y cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (0,17 ml, 1,26 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a ta durante 1 h. Después se añadió a la reacción NaOH (50 % ac. 0,33 ml, 6,32 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h más. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar el intermedio 3 en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z* 384,0/386,0 $(M+H)^+$.

Intermedio 4: sal del ácido trifluoroacético de 3-amino-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona

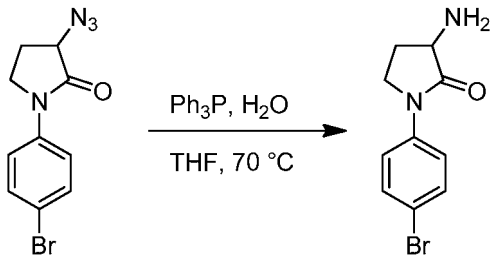


Intermedio 4A: 3-azido-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona



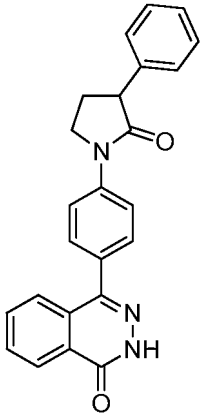
A una solución del intermedio 2 (1,1 g, 3,45 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaN_3 (0,673 g, 10,4 mmol) a ta. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el intermedio 4A (0,92 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 281/283 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,58 - 7,43 (m, 4H), 4,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,66 (m, 2H), 2,49 (dddd, J = 13,1, 8,5, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 2,00 (dc, J = 13,0, 8,4 Hz, 1H).

Intermedio 4B

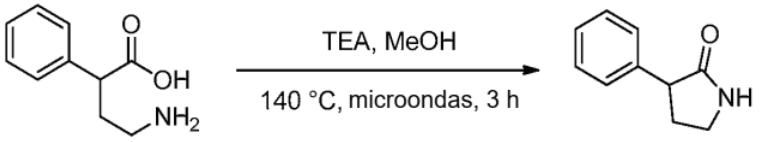


A una solución del intermedio 4A (0,92 g, 3,27 mmol) en THF (20 ml) se le añadió H_2O (5 ml, 278 mmol) y Ph_3P (1,29 g, 4,91 mmol) a ta. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 70 °C durante 5 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el intermedio 4 (sal del ácido trifluoroacético, 0,85 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 255/257$(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 1: 4-[4-(2-oxo-3-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

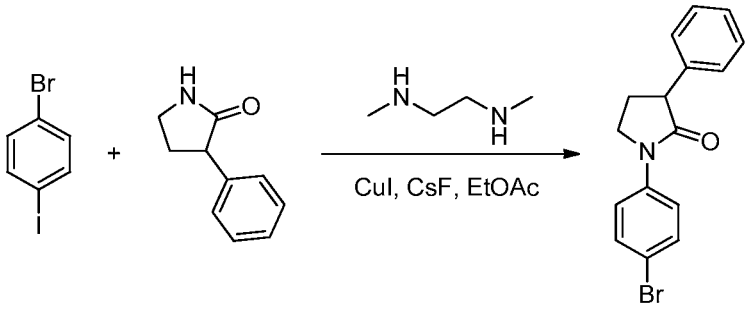


Ejemplo 1A: 3-fenilpirrolidin-2-ona



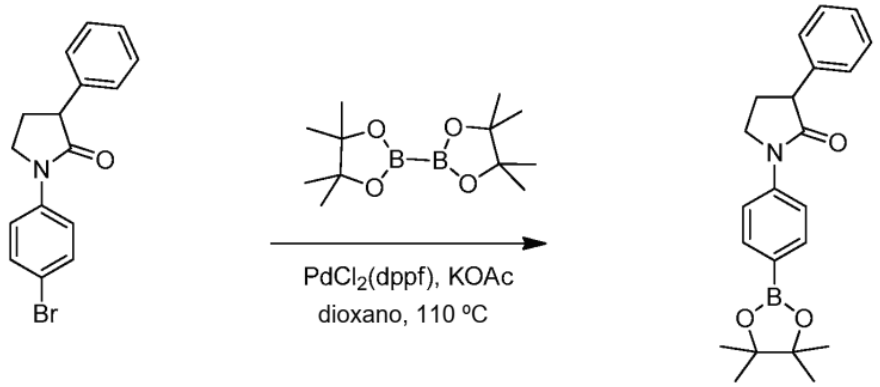
Una solución de ácido 4-amino-2-fenilbutanoico (250 mg, 1,40 mmol) y TEA (0,58 ml, 4,18 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó con microondas a 140 °C durante 3 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 1A en forma de un sólido de color blanco (143 mg, 64 %). MS (ESI) m/z 162 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s a, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,21 (s a, 1H), 3,68 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 2H), 2,59 (dddd, J = 13,0, 9,3, 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 1H).

Ejemplo 1B: 1-(4-bromofenil)-3-fenilpirrolidin-2-ona



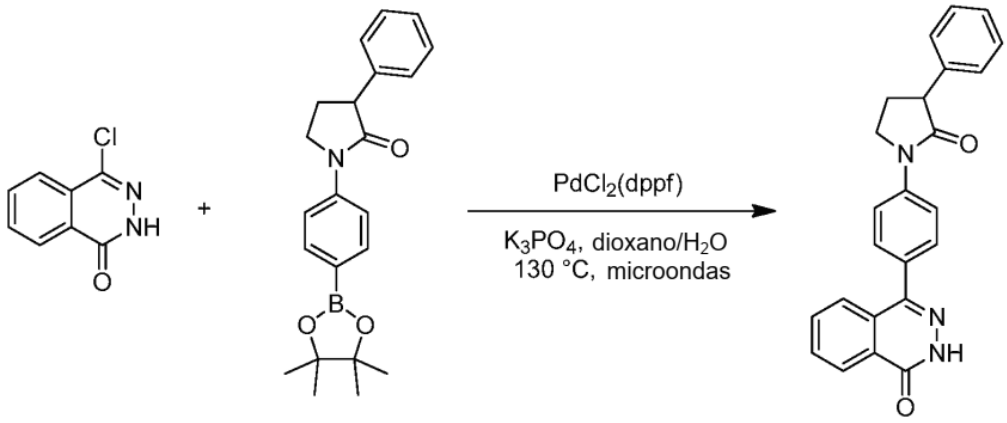
Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (235 mg, 0,83 mmol), el ejemplo 1A (147 mg, 0,91 mmol), yoduro de cobre (I) (7,91 mg, 0,042 mmol), N_1,N_2-dimetiletan-1,2-diamina (7,32 mg, 0,083 mmol), fluoruro de cesio (315 mg, 2,08 mmol), en un tubo cerrado herméticamente, se llenó con argón y después se añadió EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El disolvente se eliminó del filtrado. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el ejemplo 1B (180 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 316 $(M+H)^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 4,01 - 3,77 (m, 3H), 2,81 - 2,56 (m, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 1C: 3-fenil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



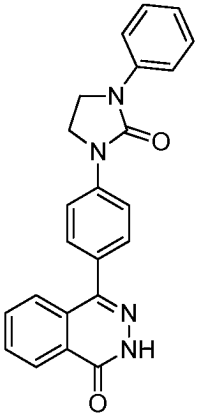
Una mezcla del ejemplo 1B (105 mg, 0,33 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (93 mg, 0,37 mmol), KOAc (98 mg, 1,00 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (7,29 mg, 9,96 µmol) en dioxano (2 ml), en un vial cerrado herméticamente, se desgasificó y se llenó con argón. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 6 h. Se añadió H_2O y la reacción se extrajo con EtOAc. El disolvente se eliminó de la fase orgánica. La purificación por cromatografía de fase normal proporción el ejemplo 1C (65 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 364 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 3,95 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 1,36 (s, 12H).

Ejemplo 1: 4-[4-(2-oxo-3-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



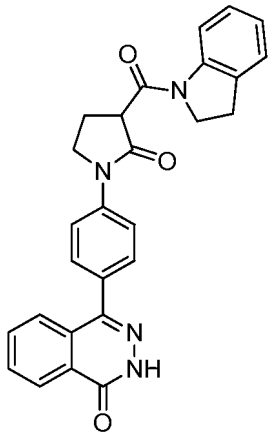
A un recipiente de microondas que contenía una solución de 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), el ejemplo 1C (42 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió K_3PO_4 (59 mg, 0,28 mmol), H_2O (0,2 ml) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (9,04 mg, 0,011 mmol) a ta. La reacción se purgó con N_2 y después se calentó con microondas a 130 °C durante 15 min. El disolvente se eliminó. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 1 (8,6 mg, 21 %). MS (ESI) *m/z* 382,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,44 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 4H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,22 (m, 5H), 4,12 - 3,97 (m, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 12,5, 9,4 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,56 min (Método D).

Ejemplo 2: sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

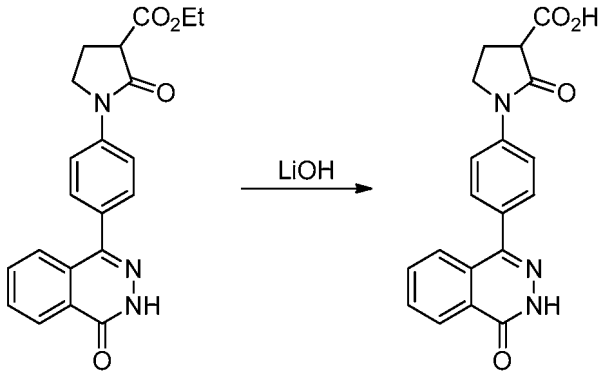


El ejemplo 2 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando el ejemplo 1A con fenilimidazolidin-2-ona en el ejemplo 1B. MS (ESI) m/z 383,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,81 (s, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 4H). HPLC analítica: TR = 1,73 min (Método C).

Ejemplo 3: 4-{4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-carbonil)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona

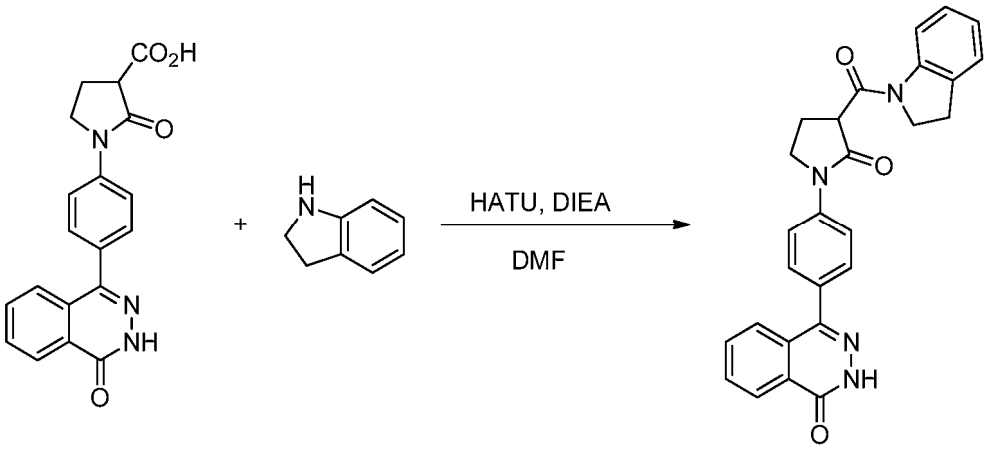


Ejemplo 3A: Ácido 2-oxo-1-(4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



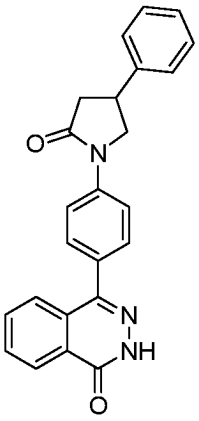
A una solución de 2-oxo-1-(4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (33 mg, 0,087 mmol), que se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando el ejemplo 1A con 2-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo, en THF (2 ml) se le añadió LiOH 1,0 N (0,5 ml, 0,50 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, el disolvente se eliminó. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 3A (12 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 350 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8,46 - 8,41 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 4,07 (dc, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 2H).

Ejemplo 3B:



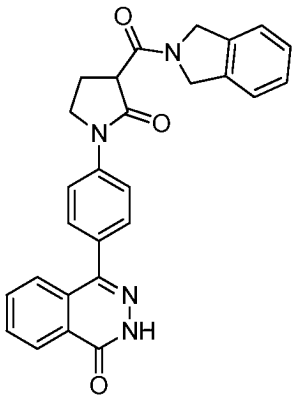
A una solución del ejemplo 3A (5 mg, 0,014 mmol), indolina (3,4 mg, 0,029 mmol), HATU (6,5 mg, 0,017 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIEA (0,012 ml, 0,072 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 3 (4,1 mg, 62 %). MS (ESI) *m/z* 451,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 4,49 (c, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,5 min (Método D).

Ejemplo 4: 4-[4-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



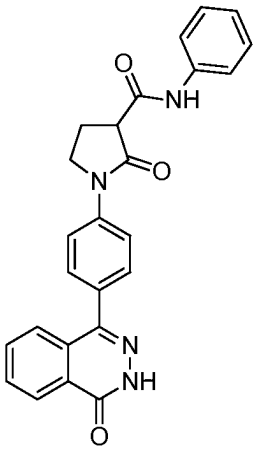
El ejemplo 4 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando el ejemplo 1A con 4-fenilpirrolidin-2-ona. MS (ESI) *m/z* 382,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 4H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 4,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,5, 8,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,52 min (Método D)

Ejemplo 5: sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carbonil)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



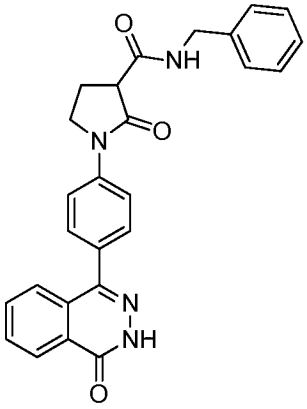
El ejemplo 5 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3. MS (ESI) *m/z* 451,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 5,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 2H), 4,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,44 min (Método C).

Ejemplo 6: 2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida



El ejemplo 6 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3. MS (ESI) *m/z* 425,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10,34 (s, 1H), 8,42 - 8,23 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 7,7 Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 1,39 min (Método D).

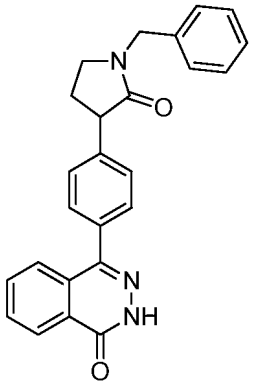
Ejemplo 7: N-bencil-2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-carboxamida



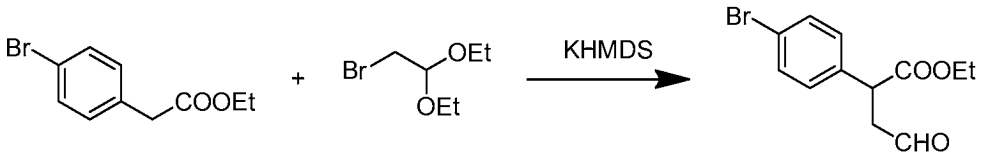
El ejemplo 7 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3. MS (ESI) *m/z* 439,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 7,23 (s a, 2H), 4,40 (dd, J = 15,3, 6,2 Hz,

1H), 4,28 (dd, J = 15,3, 5,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 1,33 min (Método D).

Ejemplo 8: 4-[4-(1-bencil-2-oxopirrolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

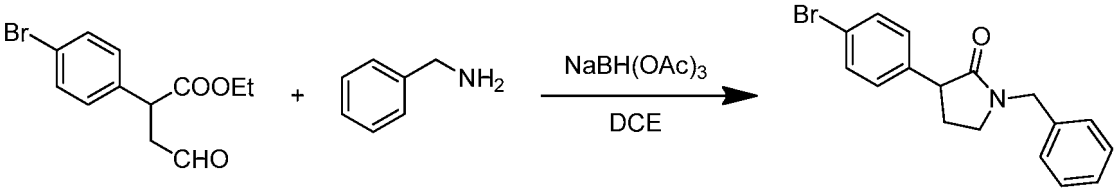


Ejemplo 8A: 2-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de etilo



Una solución del 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (0,50 g, 2,1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a una solución de KHMDS (2,3 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min antes de la adición gota a gota de 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,35 ml, 2,3 mmol). Después, la reacción se calentó a 45 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NH_4Cl sat. (5 ml). La mezcla se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con H_2O y el disolvente se eliminó. El aceite resultante se suspendió en H_2O (7 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con $CHCl_3$:TFA (1:1,5 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión de K_2CO_3 acuoso 1 M (5 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). Se añadió K_2CO_3 sólido a pH ~7,5. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con CH_2Cl_2 (120 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar un aceite. La cromatografía de fase normal proporcionó el ejemplo 8A (220 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 285/287 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,21 - 7,05 (m, 2H), 4,26 - 4,01 (m, 3H), 3,40 - 3,26 (m, 1H), 2,90 - 2,67 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

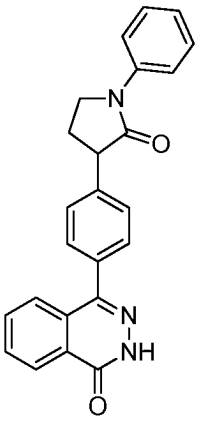
Ejemplo 8B: 1-bencil-3-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona



A una solución del ejemplo 8A (115 mg, 0,40 mmol) en DCE se le añadió bencilamina (0,053 ml, 0,48 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0,61 mmol) y 5 gotas de AcOH. La reacción se agitó a ta. durante 16 h. A la reacción se le añadió H_2O, se extrajo con EtOAc y el disolvente se eliminó. La cromatografía de fase normal proporción el ejemplo 8B (46 mg, 35 %). MS (ESI) *m/z* 330/332 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 5H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 4,58 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,22 (m, 2H), 2,56 - 2,40 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H)

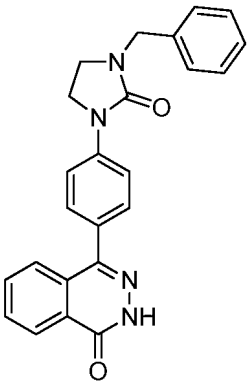
Ejemplo 8C: El ejemplo 8 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando el ejemplo 1B con el ejemplo 8B. MS (ESI) *m/z* 396,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,86 (s, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,41 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 3,87 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,10 (dc, J = 12,6, 8,6 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,58 min (Método D).

Ejemplo 9: 4-[4-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



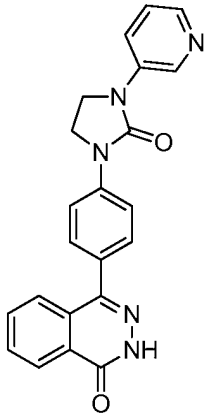
El ejemplo 9 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8 reemplazando la bencilamina con anilina en la etapa 8B. MS (ESI) *m/z* 382,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,64 - 7,55 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 - 7,47 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,17 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método D).

Ejemplo 10: 4-[4-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 10 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando 1A con 1-bencilimidazolidin-2-ona en la etapa 1B. MS (ESI) *m/z* 397 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,82 - 7,70 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,90 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 9,8 Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 1,66 min (Método C).

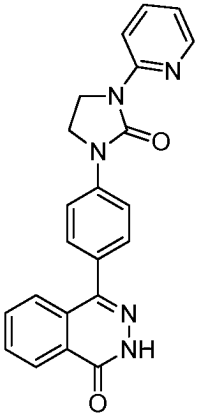
Ejemplo 11: 4-{4-[2-oxo-3-(piridin-3-il)imidazolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 11 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando 1A con 1-(piridin-3-il)imidazolidin-2-ona en la etapa 1B. MS (ESI) *m/z* 384 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,87

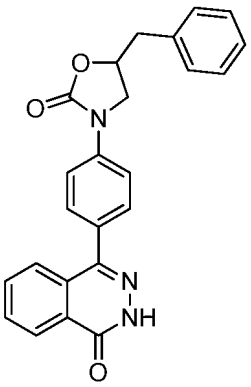
- 7,79 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 4H). HPLC analítica: TR = 1,16 min (Método D).

Ejemplo 12: 4-{4-[2-oxo-3-(piridin-2-il)imidazolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona sal del ácido trifluoroacético

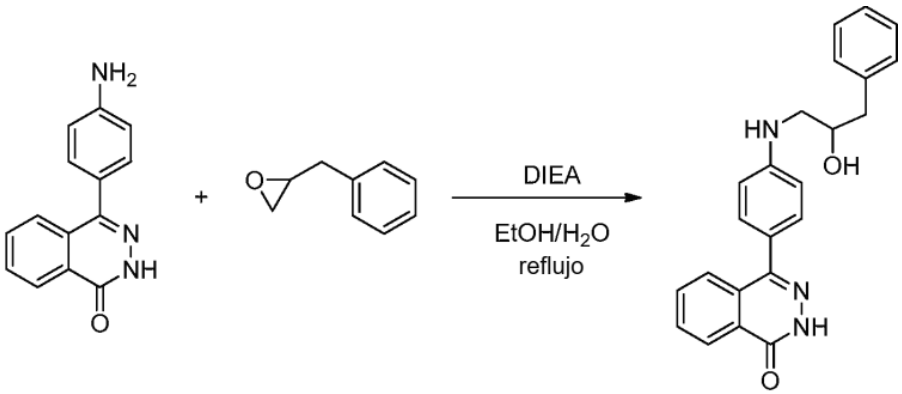


El ejemplo 12 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 reemplazando 1A con 1-(piridin-2-il)imidazolidin-2-ona en la etapa 1B. MS (ESI) m/z 384 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (s, 2H), 4,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 1,43 min (Método D).

Ejemplo 13: sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(5-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



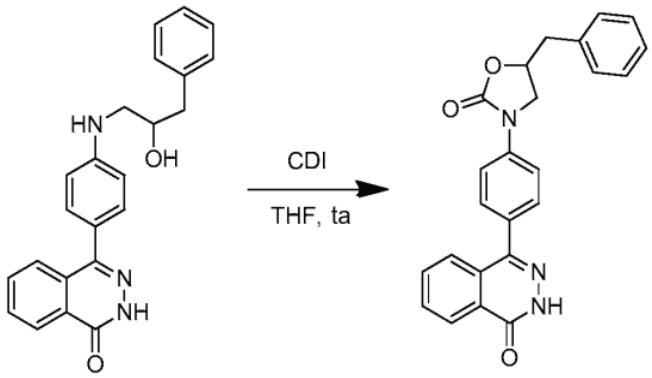
Ejemplo 13A: 4-(4-((2-hidroxi-3-fenilpropil)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona



Una mezcla del intermedio 1 (200 mg, 0,84 mmol), 2-benciloxirano (136 mg, 1,01 mmol), DIEA (0,29 ml, 1,69 mmol) en EtOH (3,5 ml) y H_2O (3,5 ml) se calentó a reflujo durante ~16 h en atmósfera de argón. Durante el proceso de reacción, se añadieron otras dos porciones más de 2-benciloxirano (136 mg, 1,01 mmol). Después de enfriar a ta, la

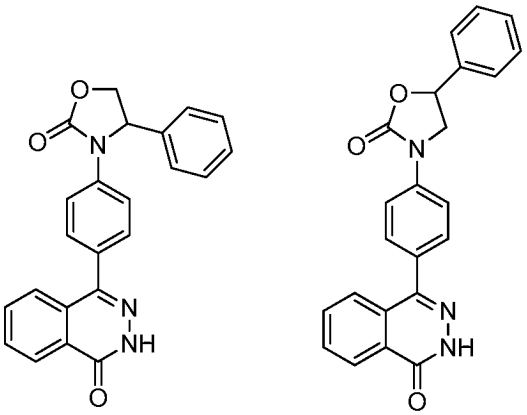
reacción se diluyó con EtOAc y H_2O. La fase orgánica se separó y se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La cromatografía de fase normal proporcionó el ejemplo 13A (190 mg, 43 %). MS (ESI) *m/z* 372 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 1H), 7,87 (quint., J = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 6H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H).

Ejemplo 13B: 5-bencil-3-(4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona

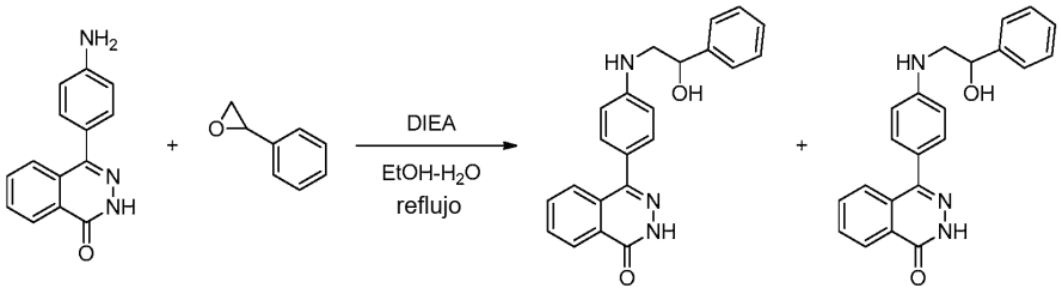


A una solución del ejemplo 13A (140 mg, 0,26 mmol) en THF (4 ml) se le añadió CDI (64 mg, 0,40 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 3,5 h. El disolvente se eliminó después. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 13 (38 mg, 25 %). MS (ESI) *m/z* 398 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,82 (s, 1H), 8,47 - 8,22 (m, 1H), 7,99 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,26 (dt, J = 5,6, 2,9 Hz, 1H), 5,13 - 4,89 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 6,1 Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 1,68 min (Método C).

Ejemplo 14: 4-[4-(2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona y Ejemplo 15: 4-[4-(2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



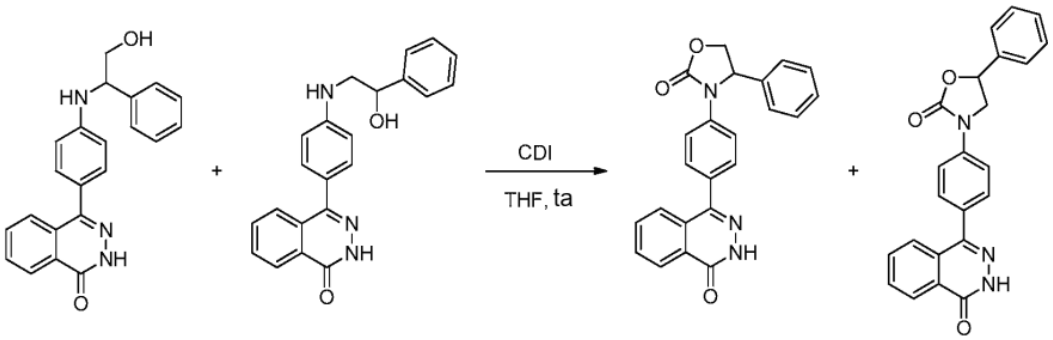
Ejemplo 14A: 4-(4-((2-hidroxi-2-feniletil)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona y Ejemplo 15A: 4-(4-((2-hidroxi-2-feniletil)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona



Una mezcla del intermedio 1 (200 mg, 0,84 mmol), 2-feniloxirano (0,12 ml, 1,01 mmol), DIEA (0,29 ml, 1,69 mmol) en EtOH (7 ml) y H_2O (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de argón. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con EtOAc y H_2O. La fase orgánica se separó y se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró

y se concentró. La cromatografía de fase normal proporcionó una mezcla del ejemplo 14A y el 15A (210 mg, 49 %). MS (ESI) *m/z* 358 $(M+H)^+$.

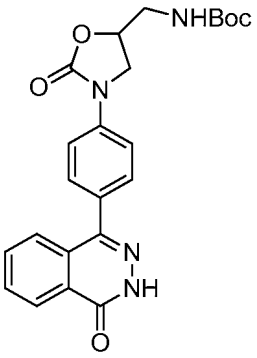
Ejemplos 14B y 15B:



A una solución de una mezcla del ejemplo 14A y el 15A (180 mg, 0,35 mmol) en THF (4 ml) se le añadió CDI (131 mg, 0,81 mmol) y DMAP (8,6 mg, 0,071 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se calentó a 50 °C en atmósfera de argón durante 1 h. El disolvente se eliminó. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 14 (15,5 mg, 11 %) y el ejemplo 15 (8,5 mg, 6 %).

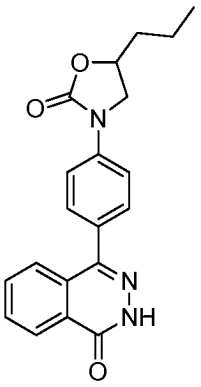
Ejemplo 14: MS (ESI) *m/z* 384 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,52 min (Método D). Ejemplo 15: MS (ESI) *m/z* 384 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 5,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,63 min (Método D).

Ejemplo 16: N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo



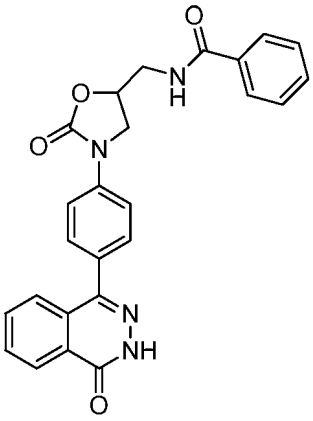
El ejemplo 16 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con (oxiran-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo en 13A. MS (ESI) *m/z* 437 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,82 (s, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). HPLC analítica: TR = 6,94 min (Método B).

Ejemplo 17: 4-[4-(2-oxo-5-propil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

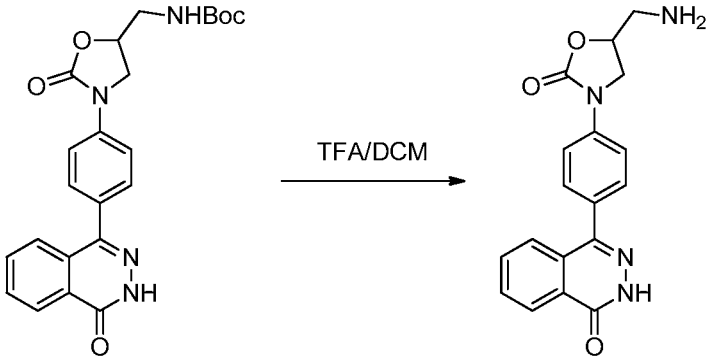


El ejemplo 17 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con 2-propiloxirano en 13A. MS (ESI) *m/z* 350 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,43 - 8,25 (m, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,43 (td, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,59 min (Método C).

Ejemplo 18: N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)benzamida

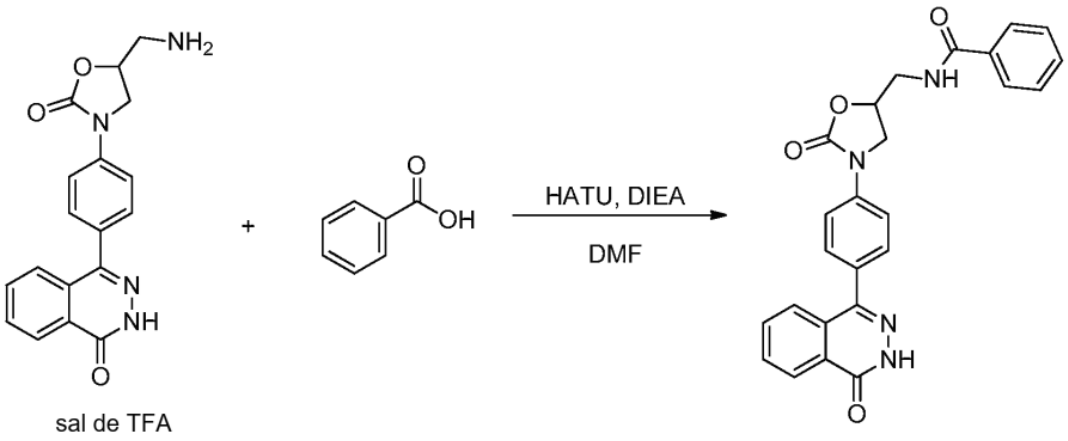


Ejemplo 18A: Sal del ácido trifluoroacético de 5-(aminometil)-3-(4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona



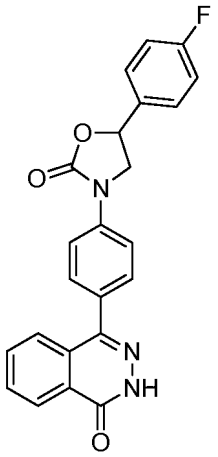
A una solución del ejemplo 16 (10 mg, 0,023 mmol) en DCM (1,6 ml) se le añadió TFA (0,40 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de argón durante 25 min y el disolvente se eliminó para proporcionar el ejemplo 18A (7,0 mg, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z 337 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18B:



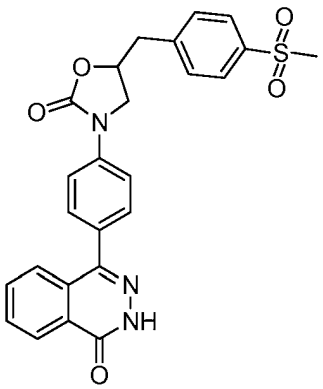
A una solución del ejemplo 18A (7,0 mg, 0,016 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido benzoico (3,80 mg, 0,031 mmol), HATU (8,86 mg, 0,023 mmol) y DIPEA (0,014 ml, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón a ta durante 70 min. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 18 (4,4 mg, 64 %). MS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,51 - 8,25 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,92 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,32 min (Método D).

Ejemplo 19: 4-{4-[5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



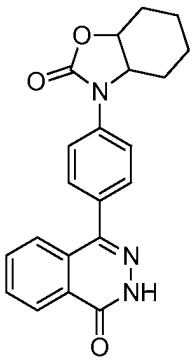
El ejemplo 19 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con 2-(4-fluorofenil)oxirano en 13A. MS (ESI) *m/z* 402,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,80 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,51 min (Método D).

Ejemplo 20: 4-(4-{5-[(4-metanosulfonilfenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



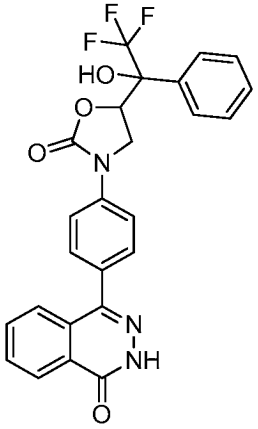
El ejemplo 20 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con 2-(4-(metilsulfonil)bencil)oxirano en 13A. MS (ESI) *m/z* 476 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 1H), 7,98 - 7,79 (m, 4H), 7,73 - 7,53 (m, 7H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 4,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,17 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 1,32 min (Método C).

Ejemplo 21: 4-[4-(2-oxo-octahidro-l,3-benzoxazol-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



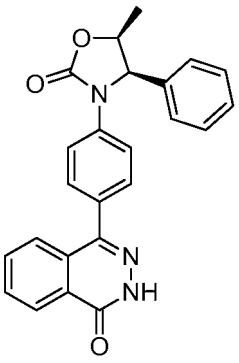
El ejemplo 21 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con 7-oxabiciclo[4.1.0]heptano en 13A. MS (ESI) m/z 362 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,46 - 8,29 (m, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 2H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,13 (td, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,95 (td, J = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 2,19 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,57 - 1,32 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 10,5 min (Método A).

Ejemplo 22: 4-{4-[2-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



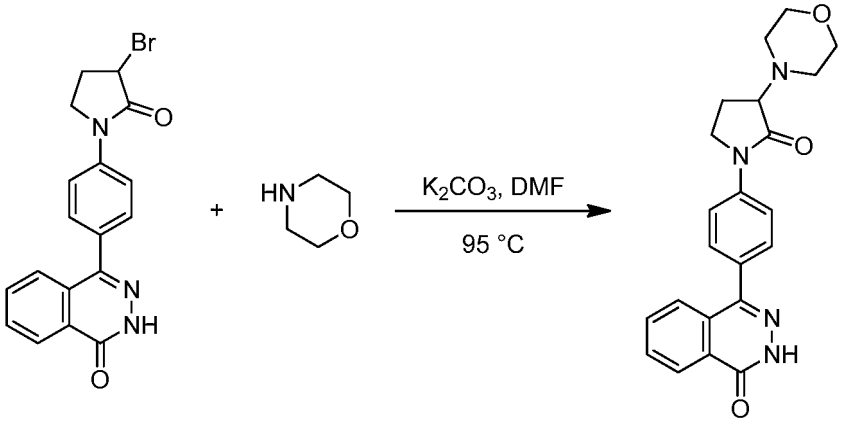
El ejemplo 20 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con 2,2,2-trifluoro-1-(oxiran-2-il)-1-feniletanol en 13A. MS (ESI) *m/z* 482 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,80 (s, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 5H), 7,57 - 7,38 (m, 6H), 5,69 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,74 min (Método C).

Ejemplo 23: 4-{4-[(4R,5S)-5-metil-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



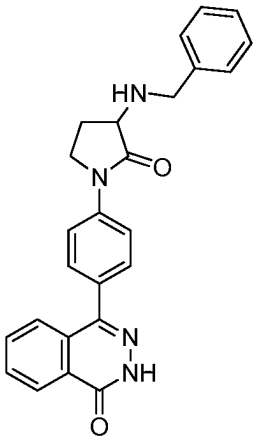
El ejemplo 20 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 reemplazando 2-benciloxirano con (2S,3S)-2-metil-3-feniloxirano en 13A. MS (ESI) m/z 398 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,79 (s, 1H), 8,34 - 8,16 (m, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,63 min (Método C).

Ejemplo 24: 4-{4-[3-(morfolin-4-il)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



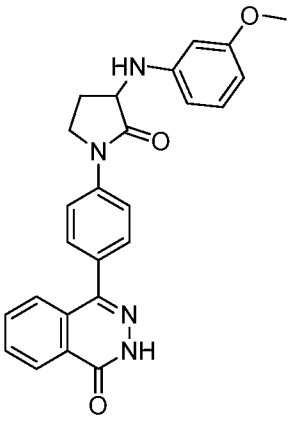
A una solución del intermedio 3 (20 mg, 0,052 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol) y morfolina (4,5 mg, 0,052 mmol) a ta. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 95 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta., la reacción se filtró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 24 (2,9 mg, 13 %). MS (ESI) *m/z* 391 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,42 - 8,24 (m, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,47 (s a, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,15 min (Método D).

Ejemplo 25: 4-{4-[3-(bencilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona sal del ácido trifluoroacético



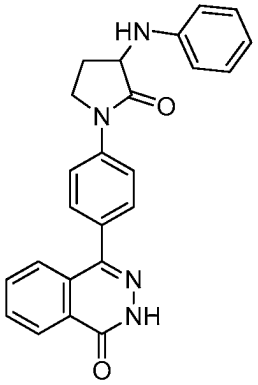
El ejemplo 25 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 reemplazando morfolina con bencilamina. MS (ESI) m/z 411 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,86 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (s a, 2H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 4,58 - 3,76 (m, 5H), 2,60 (s a, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,53 min (Método D).

Ejemplo 26: 4-(4-{3-[(3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



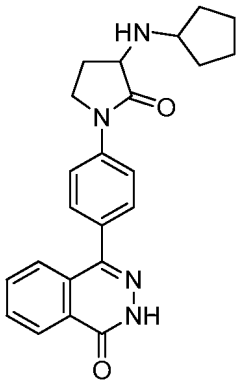
El ejemplo 26 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 reemplazando morfolina con 3-metoxianilina. MS (ESI) *m/z* 427 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,86 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50 - 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s a, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método D).

Ejemplo 27: sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[2-oxo-3-(fluorofenilamino)pirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 27 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 reemplazando morfolina con anilina. MS (ESI) *m/z* 397 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,60 min (Método C).

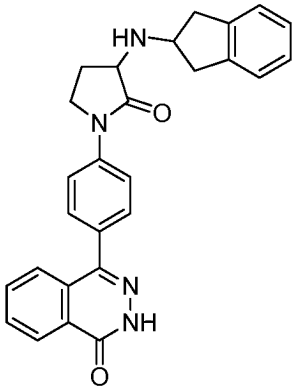
Ejemplo 28: 4-{4-[3-(ciclopentilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona sal del ácido trifluoroacético



El ejemplo 28 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 reemplazando morfolina con ciclopentilamina. MS (ESI) *m/z* 389 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,89 (s, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 1H),

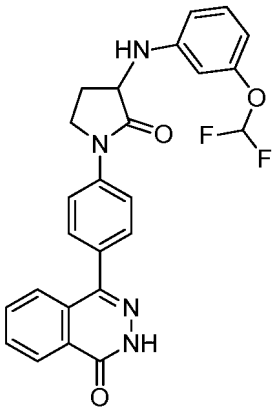
7,99 - 7,82 (m, 4H), 7,75 - 7,59 (m, 3H), 4,38 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 2,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,15 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,04 (s a, 2H), 1,84 - 1,35 (m, 7H). HPLC analítica: TR = 1,06 min (Método C).

Ejemplo 29: 4-(4-{3-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona

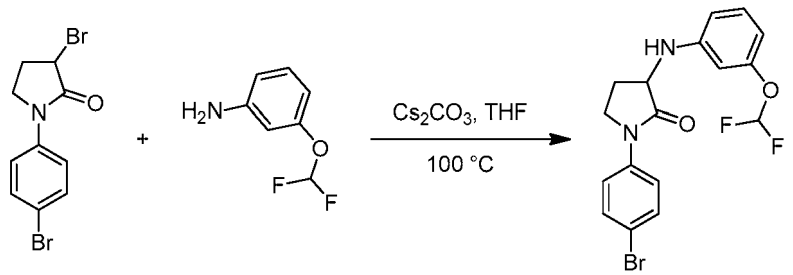


El ejemplo 29 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 reemplazando morfolina con 2-aminoindano. MS (ESI) *m/z* 437 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,88 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 3,91 (s a, 4H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,63 (s a, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,29 min (Método C).

Ejemplo 30: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-l-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



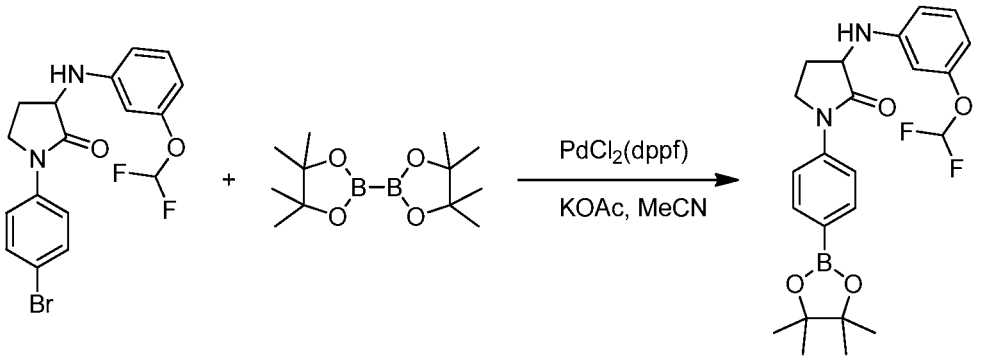
Ejemplo 30A, 1-(4-bromofenil)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona



A una solución del intermedio 2 (100 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0,3 ml) se le añadió 3-(difluorometoxi)anilina (50 mg, 0,31 mmol) y CS_2CO_3 (102 mg, 0,31 mmol) a ta. La reacción en un tubo cerrado herméticamente se agitó en atmósfera de N_2 a 100 °C durante 24 h. Los disolventes se eliminaron. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el ejemplo 30A (65 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 397/399 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 - 7,46 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 10,3, 8,3, 1,9 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,6, 7,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 2,86 (dddd, J = 12,5, 7,9, 6,2, 1,5 Hz, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H).

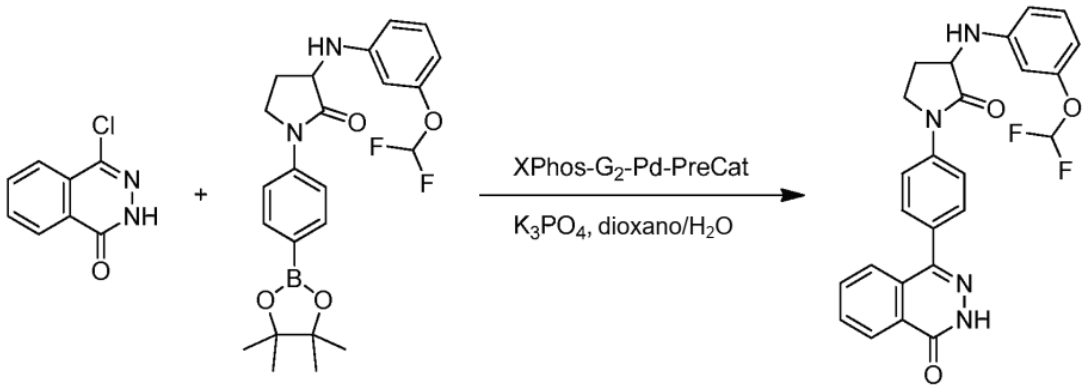
Ejemplo 30B, 3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-

2-ona



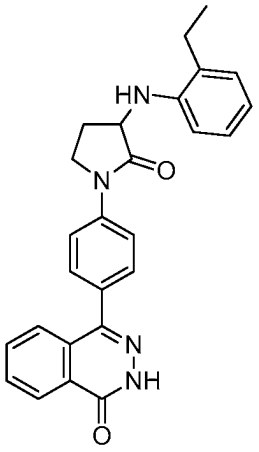
A una solución del ejemplo 30A (65 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (46 mg, 0,18 mmol), KOAc (32 mg, 0,33 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12 mg, 0,016 mmol) a ta. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se eliminó para proporcionar un producto en bruto del ejemplo 30B. MS (ESI) *m/z* 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30C:



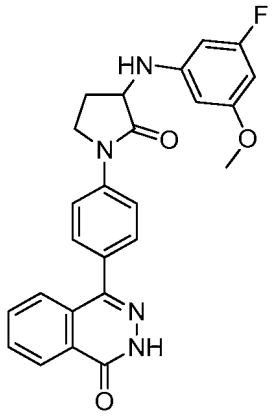
A una solución del ejemplo 30B (44 mg, 0,10 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se le añadió 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (18 mg, 0,10 mmol), K_3PO_4 (43 mg, 0,20 mmol) y precatalizador de Xphos de 2ª generación (8 mg, 0,01 mmol) a ta. La reacción se calentó con un baño de aceite a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 30 (38 mg, 82 %). MS (ESI) *m/z* 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,42 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 4H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,76 min (Método D).

Ejemplo 31: 4-(4-{3-[(2-etilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona 1



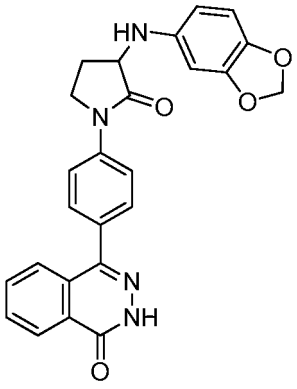
El ejemplo 31 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2-etilanilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) m/z 425 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 1H), 8,01 - 7,86 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,47 - 3,28 (m, 2H), 2,70 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,94 min (Método C).

Ejemplo 32: 4-(4-{3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



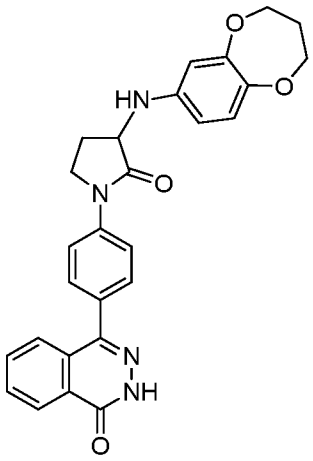
El ejemplo 32 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-fluoro-5-metoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 445 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,20 - 6,09 (m, 2H), 6,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 17,5, 8,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,73 min (Método C).

Ejemplo 33: 4-(4-{3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona 1



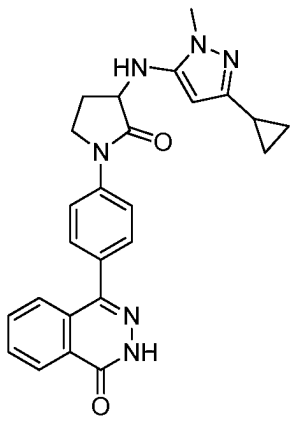
El ejemplo 33 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con benzo[d][1,3]dioxol-5-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,32 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,40 min (Método C).

Ejemplo 34: 4-(4-{3-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



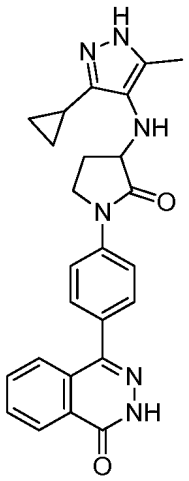
El ejemplo 34 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 469 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 4H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,03 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,49 min (Método C).

Ejemplo 35: 4-(4-{3-[(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



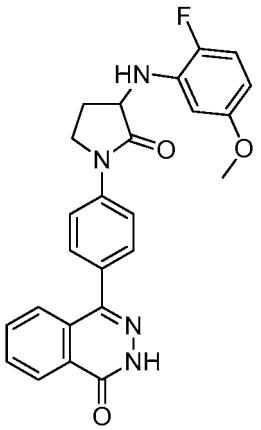
El ejemplo 35 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) m/z 441,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 4H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 0,84 - 0,69 (m, 2H), 0,63 - 0,46 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,18 min (Método C).

Ejemplo 36: 4-(4-{3-[(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



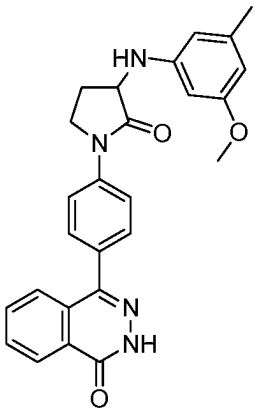
El ejemplo 36 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) d 12,84 (s, 1H), 8,42 - 8,30 (m, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 4H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,45 (dt, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 0,87 - 0,70 (m, 3H), 0,70 - 0,56 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,13 min (Método C).

Ejemplo 37: 4-(4-{3-[(2-fluoro-5-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



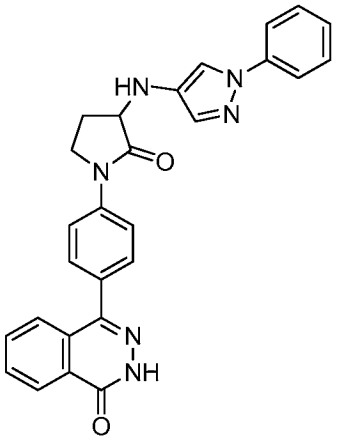
El ejemplo 37 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2-fluoro-5-metoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 445 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 6,20 - 6,09 (m, 1H), 5,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,73 min (Método C).

Ejemplo 38: sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(3-metoxi-5-metilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



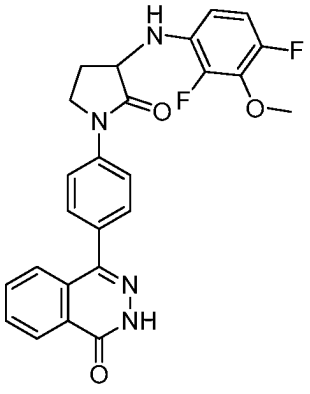
El ejemplo 38 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-metoxi-5-metilanilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 4H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,69 min (Método C).

Ejemplo 39: 4-(4-{2-oxo-3-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 39 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 1-fenil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 5H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,51 min (Método C).

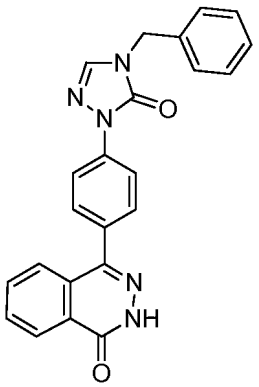
Ejemplo 40: 4-(4-{3-[(2,4-difluoro-3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



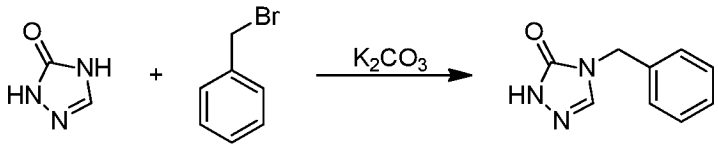
El ejemplo 40 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2,4-difluoro-3-metoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H

(500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,91 (quint., J = 9,9 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,71 min (Método D).

Ejemplo 41: sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(4-bencil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

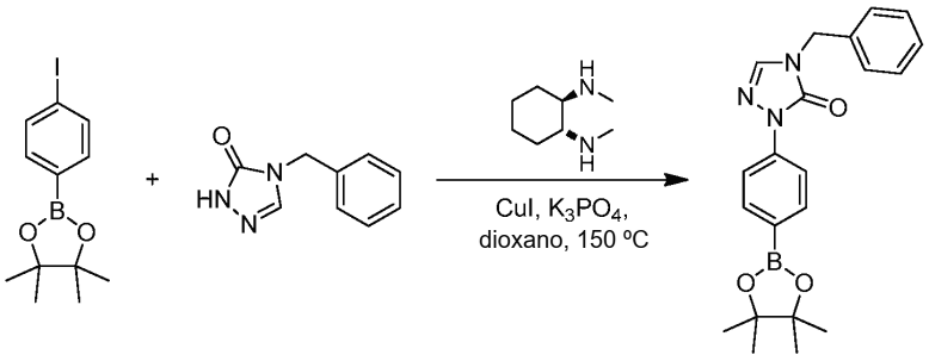


Ejemplo 41A, 4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



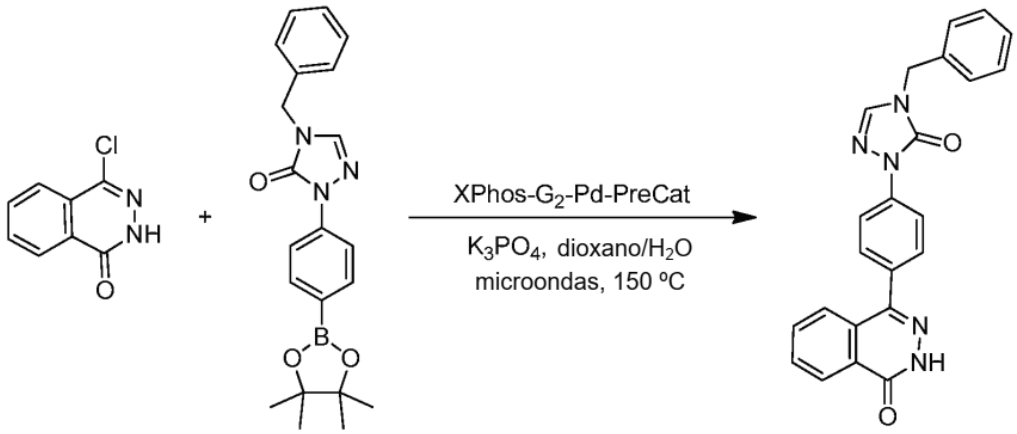
A una solución de 1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (70 mg, 0,82 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió K_2CO_3 (227 mg, 1,65 mmol) y después se añadió bromuro de bencilo (0,10 ml, 0,82 mmol) gota a gota durante 10 min a ta. La reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El disolvente se eliminó del filtrado. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 41A (130 mg, 90 %). MS (ESI) *m/z* 176 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 4,75 (s, 2H).

Ejemplo 41B, 4-bencil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



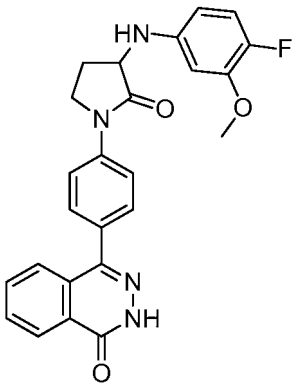
Se cargó un recipiente con dioxano (2 ml), CuI (5,4 mg, 0,029 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (16 mg, 0,11 mmol), K_3PO_4 (133 mg, 0,63 mmol), 2-(4-yodofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (141 mg, 0,43 mmol) y el ejemplo 41A (50 mg, 0,29 mmol). La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 70 min. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se aclaró otra vez con MeOH. La solución combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para proporcionar el ejemplo 41B (81 mg, 73 %) en forma de unos sólidos de color blanco. MS (ESI) *m/z* 378 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41C:



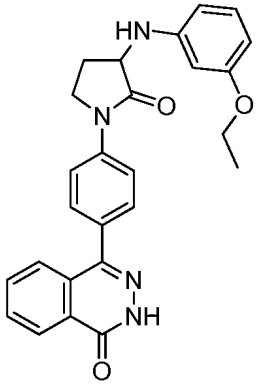
El ejemplo 41 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando el ejemplo 30C con el ejemplo 41B. MS (ESI) m/z 396 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,62 (m, 3H), 7,46 - 7,26 (m, 5H), 4,91 (s, 2H). HPLC analítica: TR = 1,59 min (Método D).

Ejemplo 42: 4-(4-{3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 42 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 4-fluoro-3-metoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 445 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,65 (s a, 1H), 1,93 (quint., J = 10,0 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,64 min (Método D).

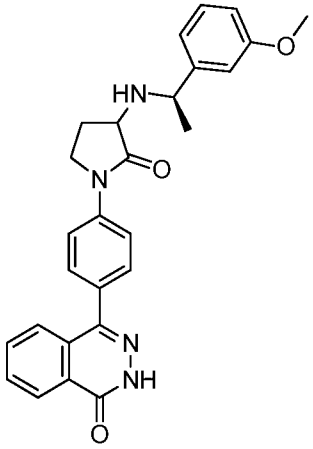
Ejemplo 43: 4-(4-{3-[(3-etoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 43 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-etoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,36 - 6,23 (m, 2H), 6,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (s a, 1H), 1,94 (quint., J = 9,8 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica: TR =

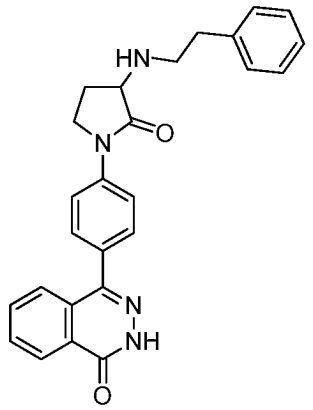
1,75 min (Método D).

Ejemplo 44: 4-[4-(3-{[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



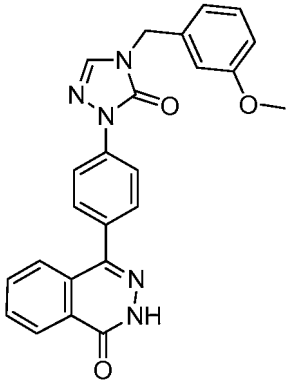
El ejemplo 44 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 455 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (s a, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 2,42 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,64 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 16,0, 4,7 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,68 min (Método D).

Ejemplo 45: 4-(4-{2-oxo-3-[(2-feniletil)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



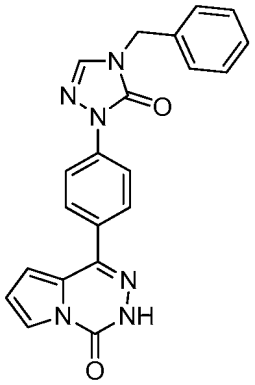
El ejemplo 45 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con fenetilamina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 425 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,79 (m, 4H), 7,75 - 7,58 (m, 3H), 7,42 - 7,17 (m, 5H), 4,18 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 2H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,58 (s a, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,26 min (Método C).

Ejemplo 46: 4-(4-{4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona

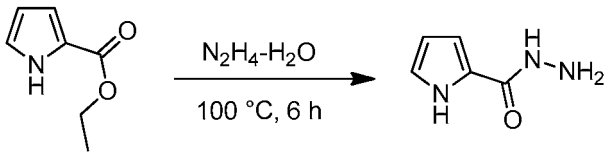


El ejemplo 46 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 41 reemplazando bromuro de bencilo con bromuro de 3-metoxibencilo en el ejemplo 41A. MS (ESI) *m/z* 426 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método D).

Ejemplo 47: 4-bencil-1-(4-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona

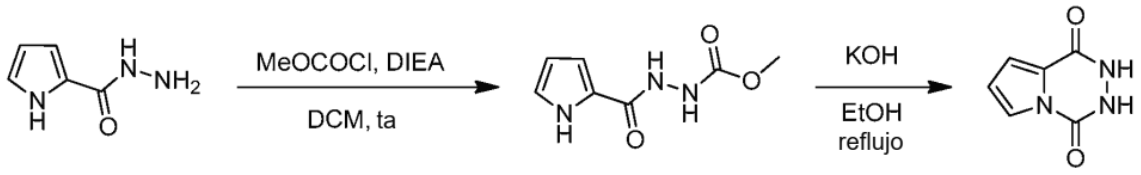


Ejemplo 47A: 1H-pirrol-2-carbohidrazida



Se colocó 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 8,0 mmol) en un recipiente a presión y se añadió hidrato de hidrazina (7,8 ml, 160 mmol). Después de ~1 h a ta, la mezcla de reacción se volvió heterogénea y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La reacción se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml), se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2x5 ml). El residuo obtenido se secó en un horno de vacío durante 24 h para proporcionar el ejemplo 47A (0,87 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 148 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11,41 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 6,83 (td, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,05 (dt, J = 3,7, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H).

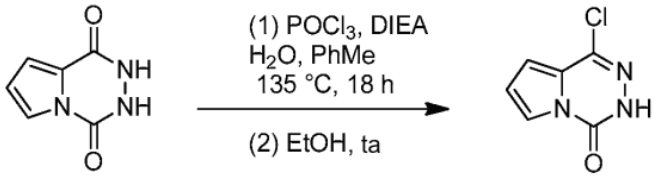
Ejemplo 47B: 2,3-dihidropirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1,4-diona



A una suspensión del ejemplo 47A (0,55 g, 4,4 mmol) en DCM (29 ml) se le añadió DIEA (2,30 ml, 13,2 mmol) seguido de la adición de cloroformiato de metilo (0,51 ml, 6,6 mmol) a ta, después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH anhidro (80 ml) y se añadió KOH

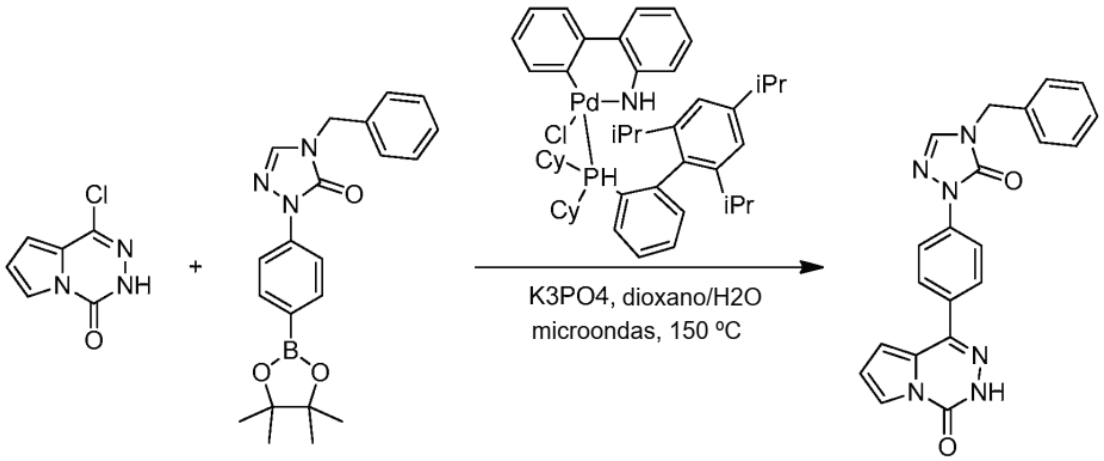
(0,86 g, 15,4 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. y se enfrió a ta. El precipitado formado se eliminó por filtración y se recogió en H_2O (20 ml). La solución obtenida se acidificó con HCl 1,0 N (ac.) a pH ~ 4 y se agitó a ta durante 30 min. El precipitado obtenido se recogió y se secó a presión reducida en un horno de vacío (~50 °C, 4 h) para proporcionar el ejemplo 47B (0,50 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 152 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11,43 (s a, 2H), 7,66 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 47C: 1-cloropirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



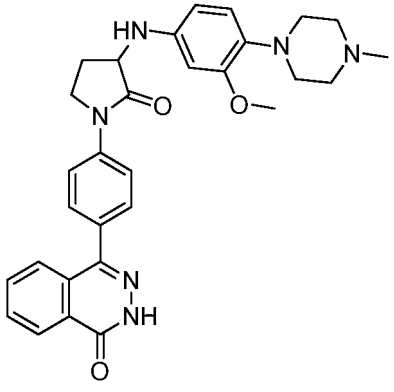
Al ejemplo 47B (0,900 g, 5,96 mmol) en un matraz a presión con DIEA (2,1 ml, 11,9 mmol) y H_2O (0,14 ml, 7,74 mmol) en tolueno (20,0 ml) se le añadió $POCl_3$ (2,78 ml, 29,8 mmol) gota a gota durante 5 min. El matraz se tapó y la reacción se agitó a 135 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en EtOH (50 ml) a ta durante 10 min y después se agitó a ta durante 15 min. La mayoría del EtOH se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase normal proporción el ejemplo 47C (0,554 g, 3,27 mmol, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 170 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,52 (s a, 1H), 7,86 (dd, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,9, 1,9 Hz, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H).

Ejemplo 47D:



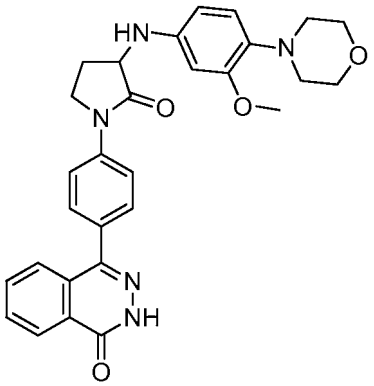
El ejemplo 47 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 41 reemplazando 4-cloroftalazin-1(2H)-ona con el ejemplo 47C. MS (ESI) *m/z* 385 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,96 - 7,80 (m, 3H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 6,98 (s a, 1H), 6,90 (s a, 1H), 4,92 (s, 2H). HPLC analítica: TR = 1,63 min (Método D).

Ejemplo 48: 4-[4-(3-{[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



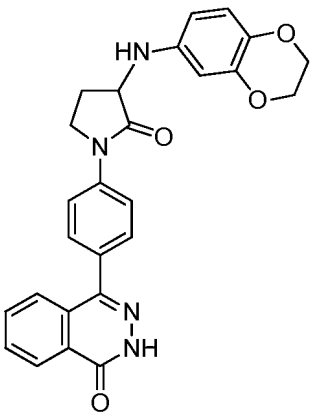
El ejemplo 48 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) m/z 525 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 7,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,80 - 3,10 (m, 8H), 2,85 (s a, 4H), 2,64 (s a, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,13 min (Método C).

Ejemplo 49: 4-[4-(3-{[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



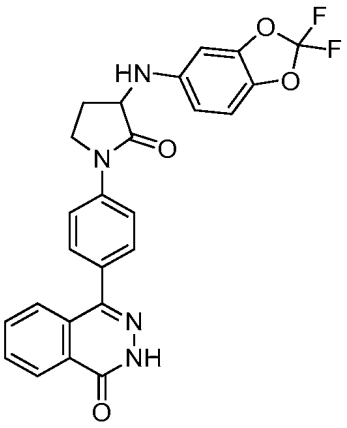
El ejemplo 49 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-metoxi-4-morfolinoanilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 512 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,85 (s a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,78 (s a, 3H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,59 - 2,78 (m, 6H), 2,65 (s a, 1H), 1,95 (quint., J = 9,7 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,18 min (Método C).

Ejemplo 50: 4-(4-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



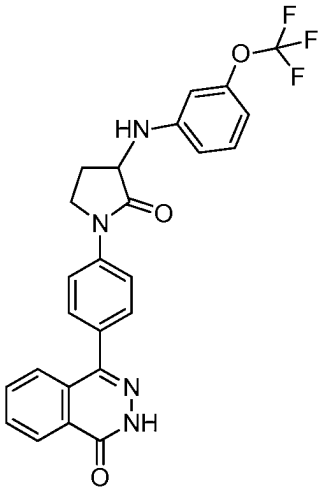
El ejemplo 50 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 455 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (s a, 1H), 5,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 4,13 (s a, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 2,64 (s a, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,40 min (Método C).

Ejemplo 51: 4-(4-{3-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona 1



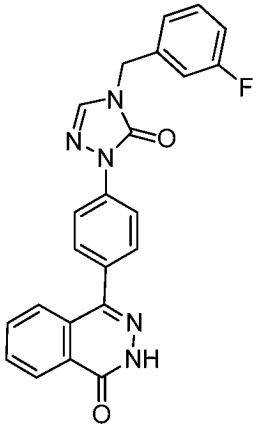
El ejemplo 51 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 477 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 1,93 (quint., J = 10,0 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,90 min (Método C).

Ejemplo 52: 4-[4-(2-oxo-3-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



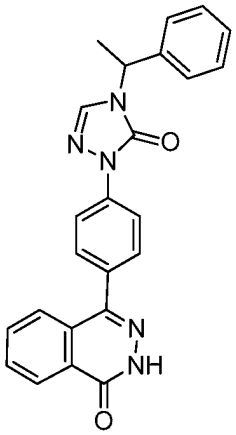
El ejemplo 52 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-(trifluorometoxi)anilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 481 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,49 (dd, J = 13,4, 7,6 Hz, 2H), 4,51 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 1,96 (quint., J = 10,0 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,95 min (Método D).

Ejemplo 53: 4-(4-{4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



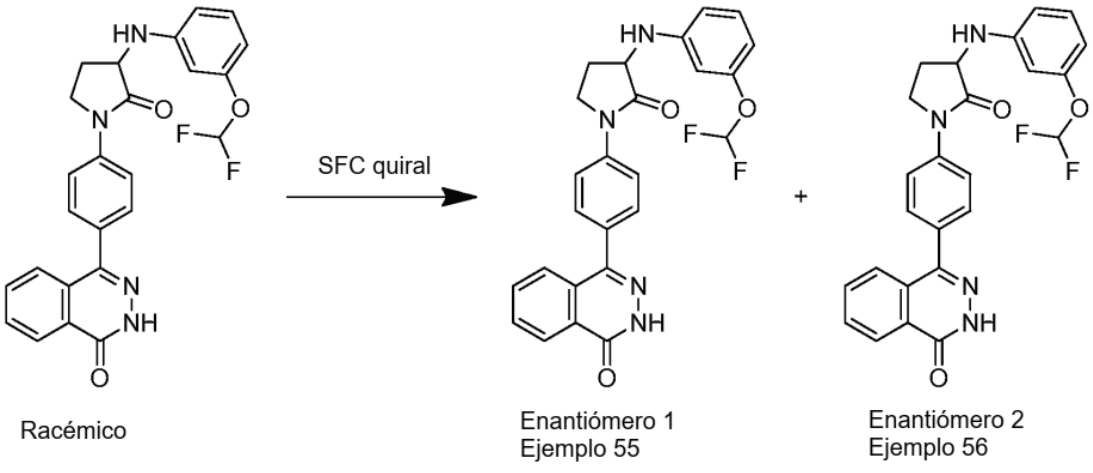
El ejemplo 53 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 41 reemplazando bromuro de bencilo con bromuro de 3-fluorobencilo en el ejemplo 41A. MS (ESI) m/z 414 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (s a, 2H), 7,78 - 7,61 (m, 3H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,11 (m, 3H), 4,95 (s a, 2H). HPLC analítica: TR = 1,63 min (Método C).

Ejemplo 54: 4-{4-[5-oxo-4-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 54 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 41 reemplazando bromuro de bencilo con (1-bromoetil)benceno en el ejemplo 41A. MS (ESI) *m/z* 410 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s., 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90 (s a, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,45 - 7,27 (m, 5H), 5,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,68 min (Método D).

Ejemplo 55: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 1) y Ejemplo 56: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 2)

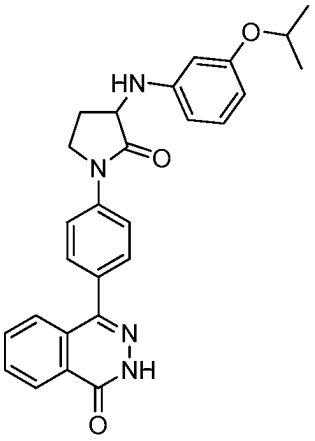


El ejemplo 30 (racémico) se sometió a separación por SFC quiral (columna: (R,R) Whelk-O1, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 50 % de MeOH/50 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 15 mPa (150 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 55, pico 1, enantiómero 1, ee > 99 %. MS (ESI) m/z 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (s a, 1H), 8,63 - 8,47 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,51 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 2H), 2,93 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 12,10 min (Método A).

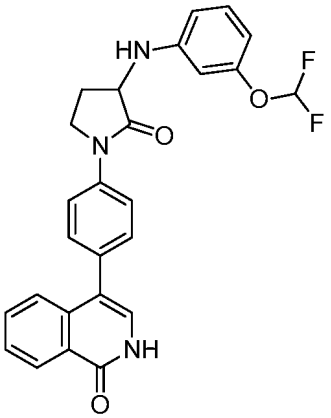
Ejemplo 56, pico 2, enantiómero 2, ee 98,4 %. MS (ESI) *m/z* 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,21 (s a, 1H), 8,61 - 8,48 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 6,51 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 10,6, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 12,04 min (Método A).

Ejemplo 57: 4-[4-(2-oxo-3-{[3-(propan-2-iloxi)fenil]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 57 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-isopropoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 455 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 7,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,30 (s a, 2H), 6,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,64 (s a, 1H), 1,95 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,25 (s a, 6H). HPLC analítica: TR = 1,84 min (Método D).

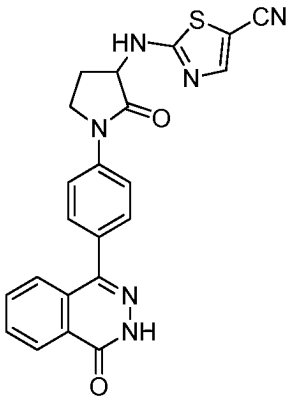
Ejemplo 58: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona



El ejemplo 58 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 4-cloroftalazin-1(2H)-ona con 4-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en el ejemplo 30C. MS (ESI) *m/z* 462 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11,45 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 - 6,93 (m, 3H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 (d,

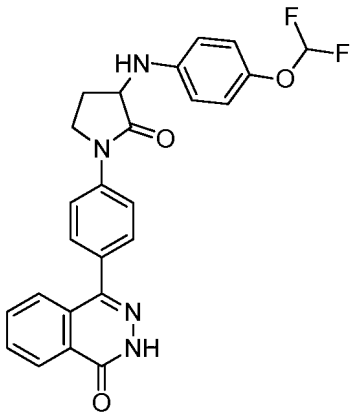
J = 5,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (s a, 1H), 1,94 (t, J = 9,9 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,83 min (Método C).

Ejemplo 59: 2-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil\|pirrolidin-3-il}amino)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



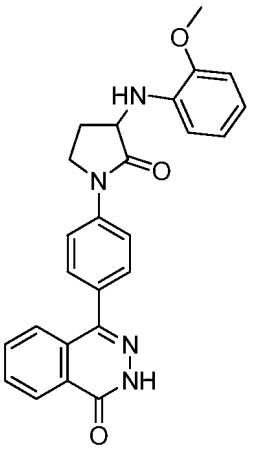
El ejemplo 59 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2-aminotiazol-5-carbonitrilo en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 429 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 5H), 7,73 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,82 (s a, 1H), 3,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,64 (s a, 1H), 2,15 (t, J = 10,2 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,34 min (Método D).

Ejemplo 60: sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



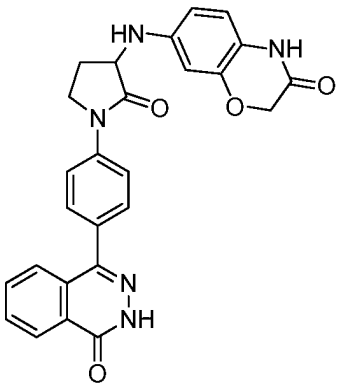
El ejemplo 60 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 4-(difluorometoxi)anilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 463 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 4H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 - 6,78 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,73 min (Método D).

Ejemplo 61: sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(2-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



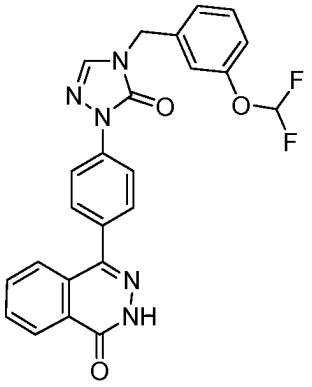
El ejemplo 61 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2-metoxianilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 427 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,42 - 8,30 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 4H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 5,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,36 (ddd, J = 10,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 9,6, 3,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (ddt, J = 11,8, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,65 min (Método C).

Ejemplo 62: 7-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona



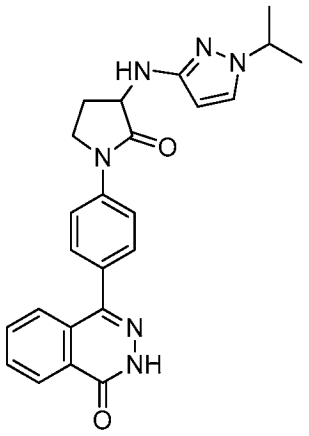
El ejemplo 62 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 7-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 468 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,92 (s a, 4H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 6,76 - 6,62 (m, 1H), 6,46 - 6,30 (m, 2H), 5,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 14,5, 7,8 Hz, 2H), 2,63 (s a, 1H), 1,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 1,29 min (Método D).

Ejemplo 63: 4-[4-(4-{[3-(difluorometoxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



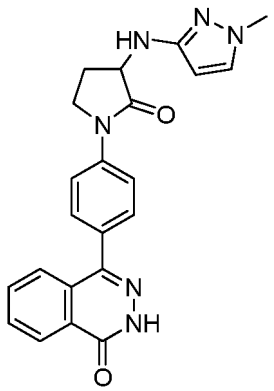
El ejemplo 63 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 41 reemplazando bromuro de bencilo con 1-(bromometil)-3-(difluorometoxi)benceno en el ejemplo 41A. MS (ESI) *m/z* 462 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,86 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). HPLC analítica: TR = 1,7 min (Método D).

Ejemplo 64: 4-[4-(2-oxo-3-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



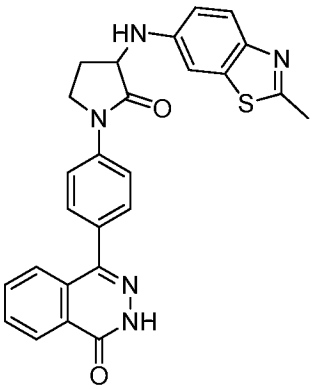
El ejemplo 64 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 1-isopropil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 429 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,76 (s, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 4H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 2H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 1,45 min (Método D).

Ejemplo 65: 4-(4-{3-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



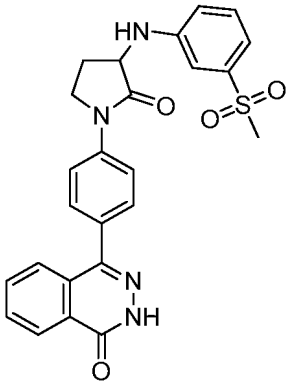
El ejemplo 65 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 1-metil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 401 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,82 (s, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,57 - 5,44 (m, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,11 min (Método C).

Ejemplo 66: 4-(4-{3-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



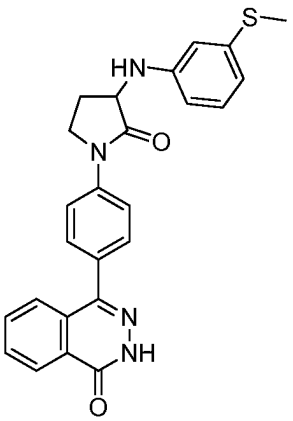
El ejemplo 66 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 2-metilbenzo[d]tiazol-6-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 468,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 1H), 8,01 - 7,85 (m, 4H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 12,1, 8,7 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 2,70 - 2,67 (m, 3H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 140 min (Método C).

Ejemplo 67: sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(3-metanosulfonilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



El ejemplo 67 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-(metilsulfonil)anilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 475 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,83 (s, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,52 (m, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,65 (dt, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,38 min (Método D).

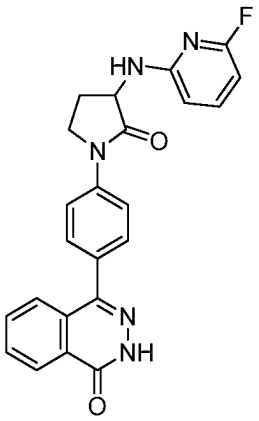
Ejemplo 68: 4-[4-(3-{[3-(metilsulfanil)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona



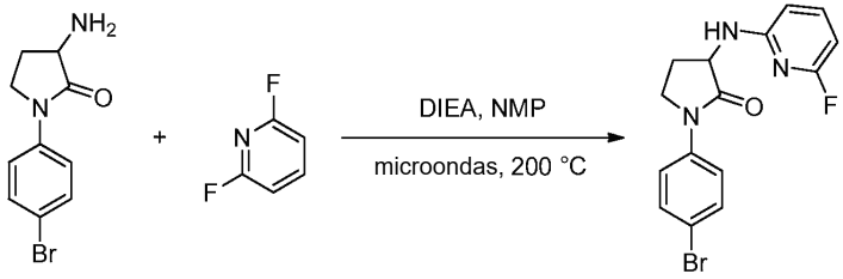
El ejemplo 68 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-(metiltio)anilina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 443 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-

d_6, ppm) δ 12,83 (s a, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,8 min (Método D).

Ejemplo 69: 4-(4-{3-[(6-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona

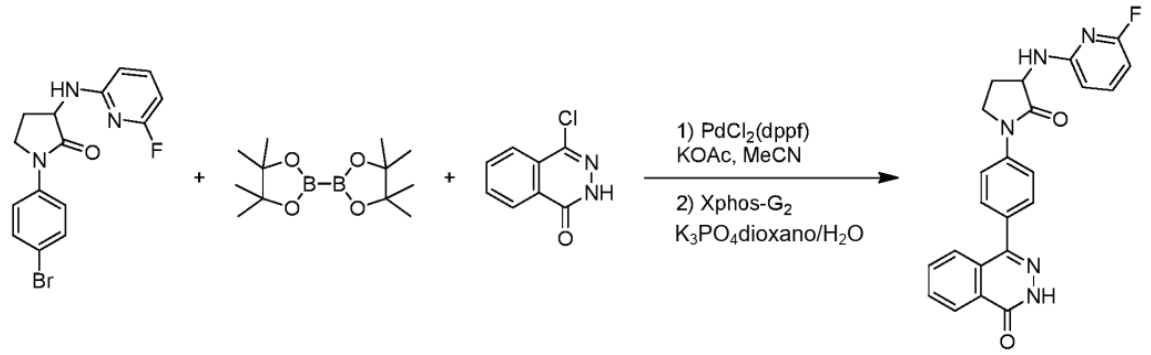


Ejemplo 69A: 1-(4-bromofenil)-3-((6-fluoropiridin-2-il)amino)pirrolidin-2-ona



A una solución del intermedio 4 (30 mg, 0,081 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió 2,6-difluoropiridina (18,7 mg, 0,16 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,41 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 200 °C durante 1,5 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el ejemplo (17 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 350,0/352,0(M+H)$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 2H), 2,71 (dddd, J = 12,3, 8,7, 5,9, 2,8 Hz, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 1H).

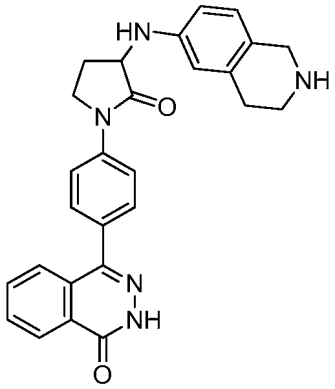
Ejemplo 69B:



El ejemplo 69 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando el ejemplo 30A con el ejemplo 69A. MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)$^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8,46 - 8,22 (m, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 2H), 2,57 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,53 min (Método D).

Ejemplo 70: 4-(4-{2-oxo-3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-

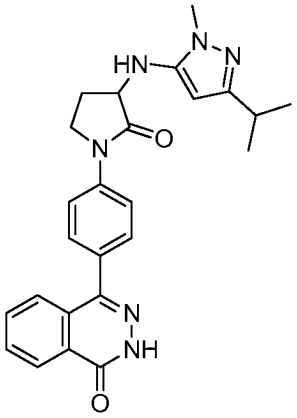
ona



Se preparó 6-((2-oxo-1-(4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (70A) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 30A.

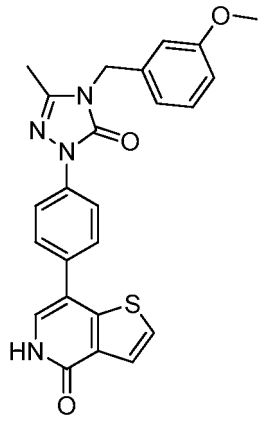
A 70A se le añadió DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, el disolvente se eliminó. La cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 70 (21 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8,49 - 8,41 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 4H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,06 (dc, J = 12,3, 9,6 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 5,55 min (Método B).

Ejemplo 71: sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-{[1-metil-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona

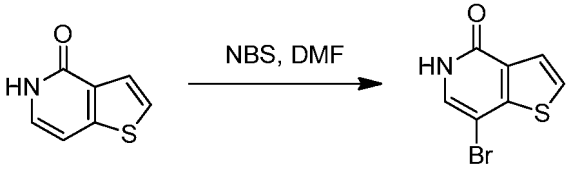


El ejemplo 71 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando 3-(difluorometoxi)anilina con 3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina en el ejemplo 30A. MS (ESI) *m/z* 443 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 4H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,46 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,85 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,07 (quint., J = 10,4 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 1,46 min (Método D).

Ejemplo 72: sal del ácido trifluoroacético de 4-[(3-metoxifenil)metil]-3-metil-1-(4-{4-oxo-3aH,4H,5H,7aH-tieno[3,2-c]piridin-7-il}fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona

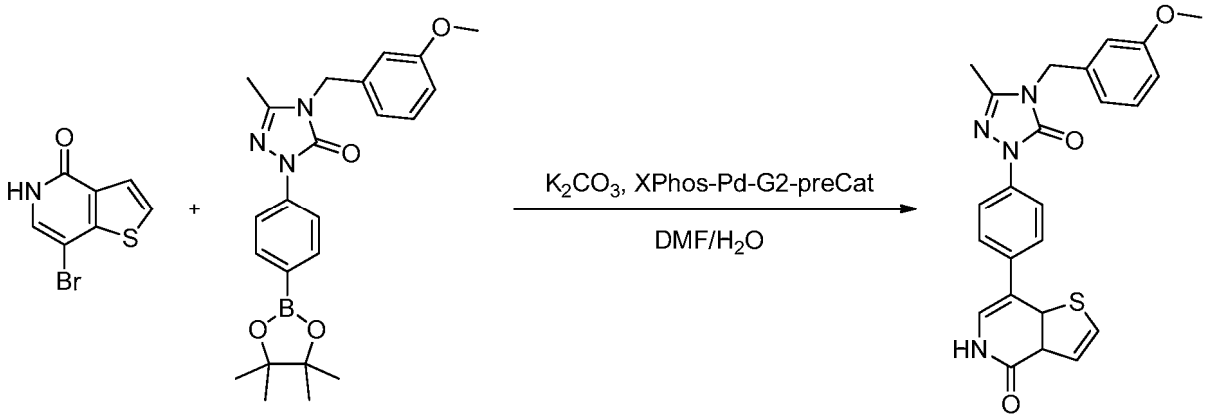


Ejemplo 72A: 7-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



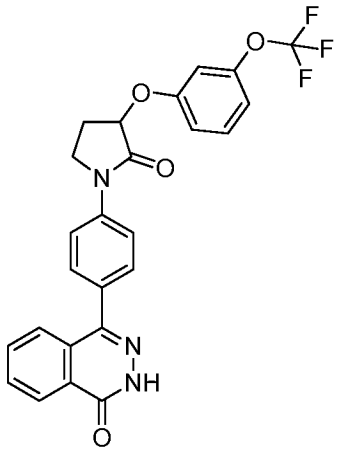
A una solución de tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (650 mg, 4,30 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NBS (765 mg, 4,30 mmol) en porciones durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) para formar un sólido, que se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el ejemplo 72A (600 mg, 58 %). MS (ESI) m/z 230/232 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72B:

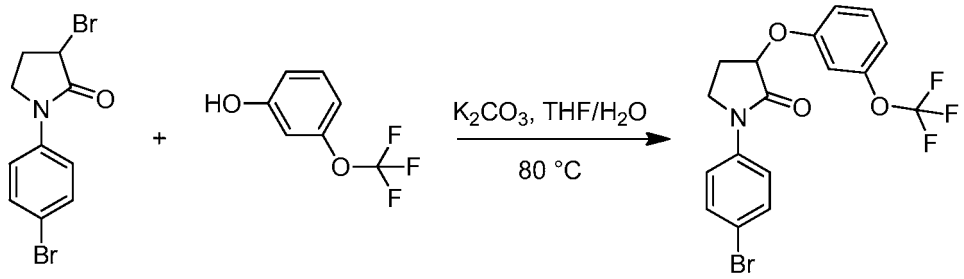


El ejemplo 72 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30. MS (ESI) *m/z* 445 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11,73 (s, 1H) 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 6,85-6,91 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 1,60 min (Método C).

Ejemplo 73: 4-(4-{2-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona

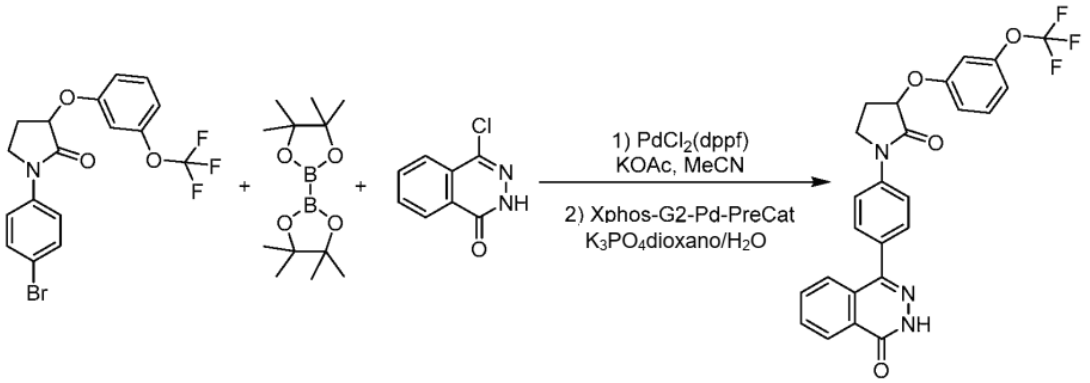


Ejemplo 73A: 1-(4-bromofenil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)pirrolidin-2-ona



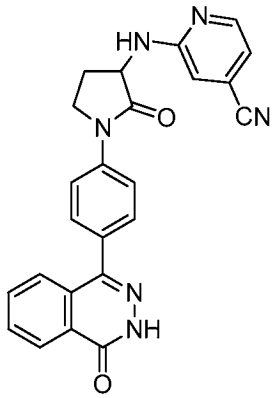
A una solución del intermedio 2 (50 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml) y H_2O (0,3 ml) se le añadió 3-(trifluorometoxi)fenol (42 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (65 mg, 0,470 mmol) a ta. La reacción se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el ejemplo 73A (56 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 416/418$(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (dt, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 2,71 (dtd, J = 13,4, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 2,33 (ddt, J = 13,3, 8,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 73B:



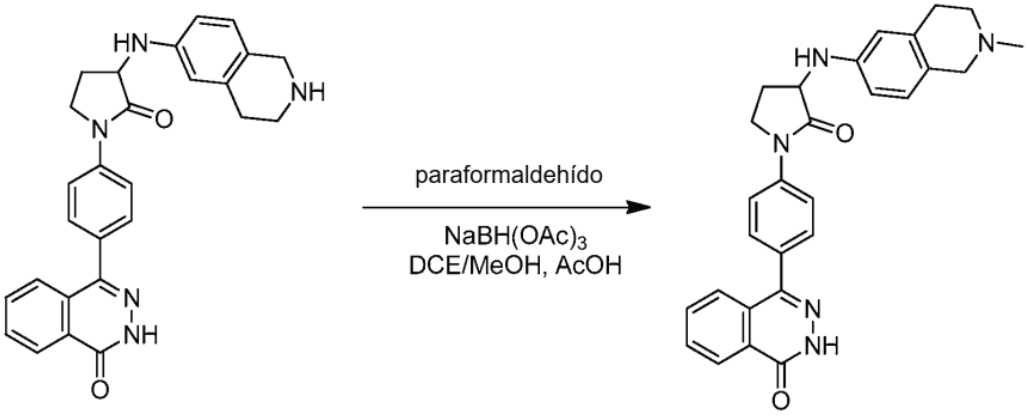
El ejemplo 73 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30 reemplazando el ejemplo 30A con el ejemplo 73A. MS (ESI) *m/z* 482,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,82 (m, 2H), 2,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,03 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,88 min (Método D).

Ejemplo 74: sal del ácido trifluoroacético de 2-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)piridin-4-carbonitrilo



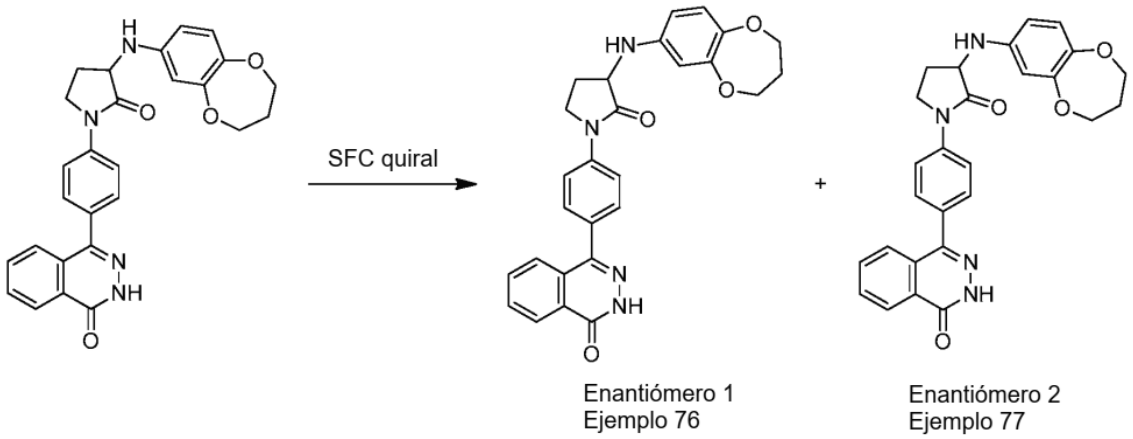
El ejemplo 74 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 69 reemplazando 2,6-difluoropiridina con 2-fluoroisonicotinonitrilo en el ejemplo 69A. MS (ESI) *m/z* 423 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,84 (s, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,82 (m, 4H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 4,07 - 3,77 (m, 2H), 2,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,48 min (Método D).

Ejemplo 75: 4-(4-{3-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona



A una solución del ejemplo 70 (18 mg, 0,040 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió paraformaldehído (3,6 mg, 0,12 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (25 mg, 0,12 mmol) y dos gotas de ácido acético a ta. La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a ta durante 16 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el ejemplo 75 (6,5 mg, 35 %). MS (ESI) *m/z* 466 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,88 (s a, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 3,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H), 2,64 (s a, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,13 min (Método C).

Ejemplo 76: 4-(4-{3-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 1), y Ejemplo 77: 4-(4-{3-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 2)

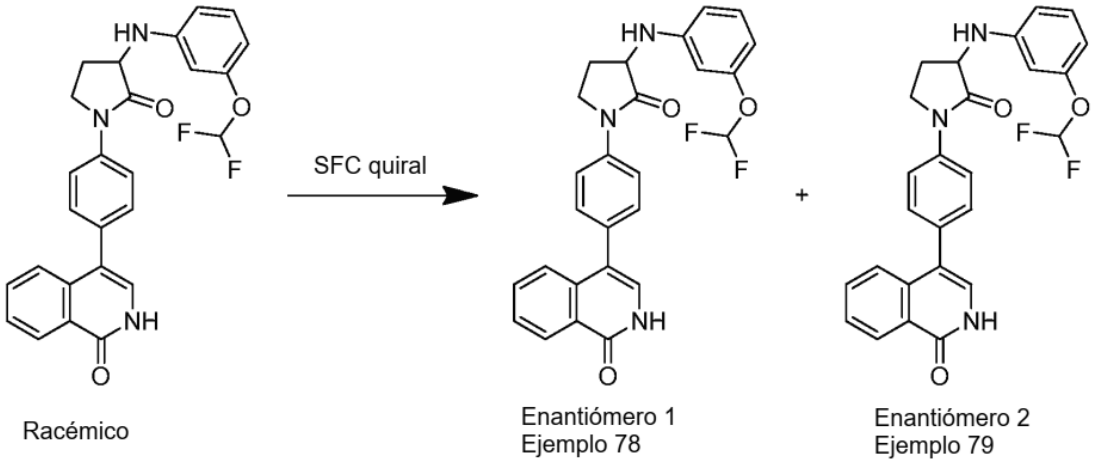


El ejemplo 34 se sometió a separación por SFC quiral (columna: (R,R) Whelk-O1, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 55 % de MeOH/45 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 14 mPa (140 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 76, pico 1, enantiómero 1, ee > 99 %. MS (ESI) m/z 469 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 4H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 10,51 min (Método A).

Ejemplo 77, pico 2, enantiómero 2, ee > 99 %. MS (ESI) *m/z* 469 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 4H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 10,42 min (Método A).

Ejemplo 78: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (enantiómero 1) y Ejemplo 79: 4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (enantiómero 2)

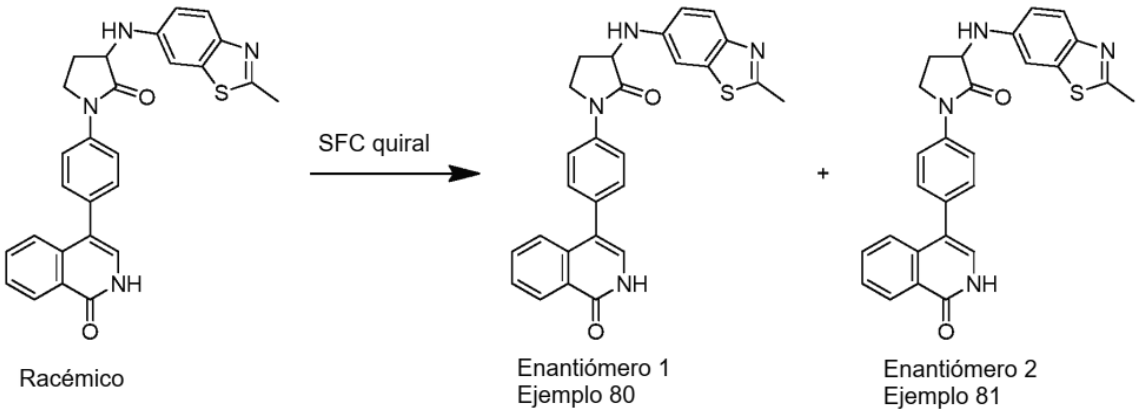


El ejemplo 58 (racémico) se sometió a separación por SFC quiral (columna: (R,R) Whelk-O1, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 50 % de MeOH/50 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 15 mPa (150 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 78, pico 1, enantiómero 1, ee > 99 %. MS (ESI) *m/z* 462 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 - 6,96 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 11,23 min (Método A).

Ejemplo 79, pico 2, enantiómero 2, ee > 99 %. MS (ESI) m/z 462 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,25 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 - 6,96 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 11,22 min (Método A).

Ejemplo 80: 4-(4-{3-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona

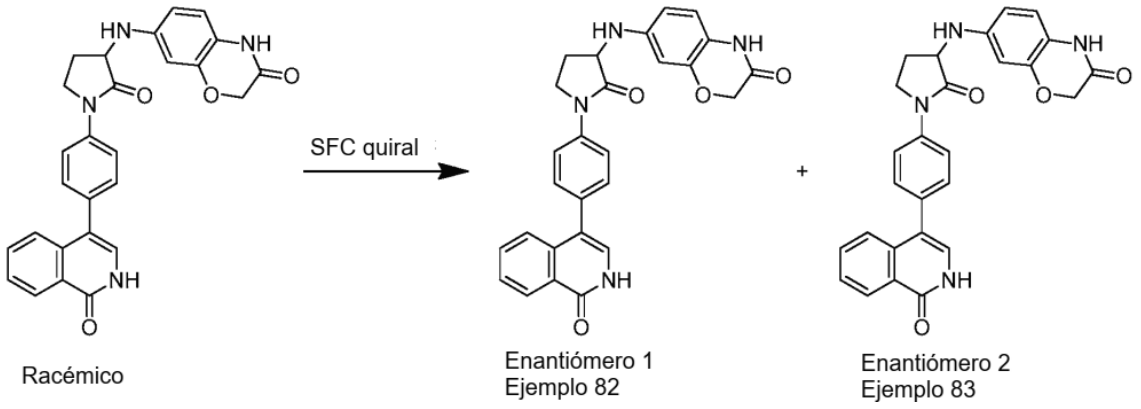


El ejemplo 66 (racémico) se sometió a separación por SFC quiral (columna: Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 45 % de MeOH/55 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 15 mPa (150 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 80, pico 1, enantiómero 1, ee > 97 %. MS (ESI) *m/z* 468 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 4H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 11,2, 8,8 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 6,03 min (Método A).

Ejemplo 81, pico 2, enantiómero 2, ee > 96 %. MS (ESI) *m/z* 468 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 6,04 min (Método A).

Ejemplo 82: 7-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona (enantiómero 1) y Ejemplo 83: 7-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona (enantiómero 2)



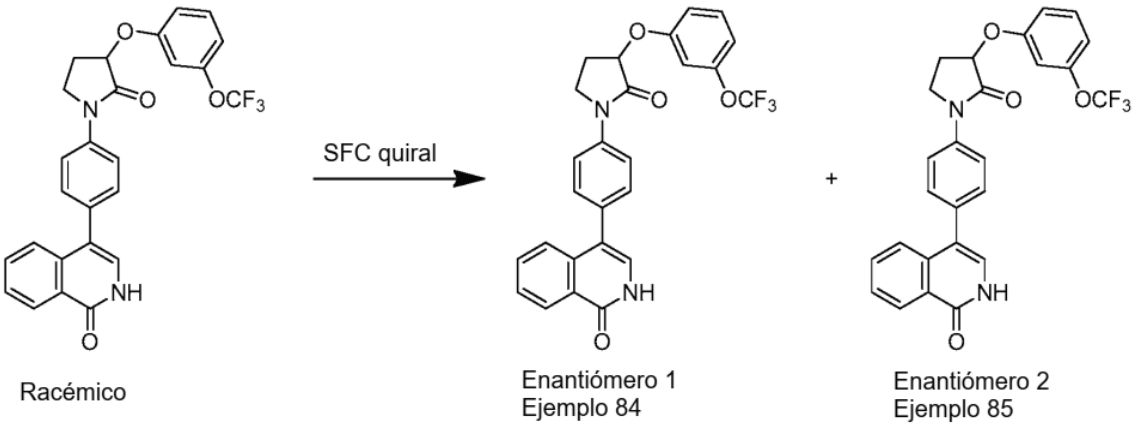
El ejemplo 62 (racémico) se sometió a separación por SFC quiral (columna: (R,R) Whelk-O1, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 60 % de MeOH/40 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 12,5 mPa (125 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 82, pico 1, enantiómero 1, ee > 97 %. MS (ESI) m/z 468 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 4H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s a, 2H), 2,61 (s a, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 6,56 min (Método B).

Ejemplo 83, pico 2, enantiómero 2, ee > 96 %. MS (ESI) *m/z* 468 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 4H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 9,9, 8,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 6,56 min (Método B).

Ejemplo 84: 4-(4-{2-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 1) y

Ejemplo 85: 4-(4-{2-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona (enantiómero 2)

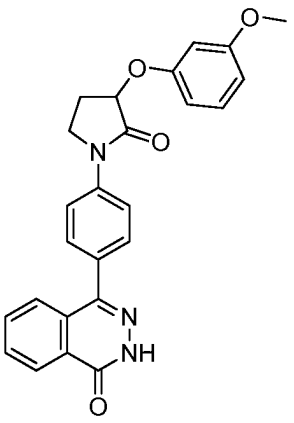


El ejemplo 73 (racémico) se sometió a separación por SFC quiral (columna: Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 45 % de MeOH/55 % de CO_2; condiciones de caudal: 45 ml/min; presión: 12,5 mPa (125 Bar); temperatura: 40 ºC; longitud de onda del detector: 220 nm). Se obtuvieron dos enantiómeros en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 84, pico 1, enantiómero 1, ee > 99 %. MS (ESI) *m/z* 482 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 4H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 9,48 min (Método A).

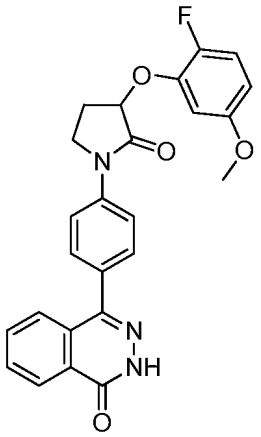
Ejemplo 85, pico 2, enantiómero 2, ee > 99 %. MS (ESI) *m/z* 482 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 4H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 9,37 min (Método A).

Ejemplo 86: sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[3-(3-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



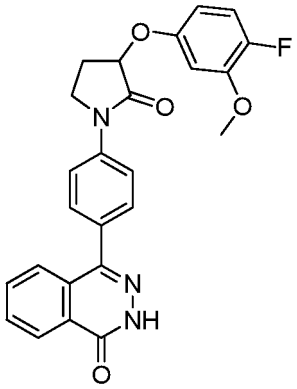
Se preparó el ejemplo 86 siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 73 reemplazando 3-trifluorometoxifenol con 3-metoxifenol en el ejemplo 73A. MS (ESI) *m/z* 428,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,85 (s, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 5,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,68 min (Método C).

Ejemplo 87: 4-{4-[3-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



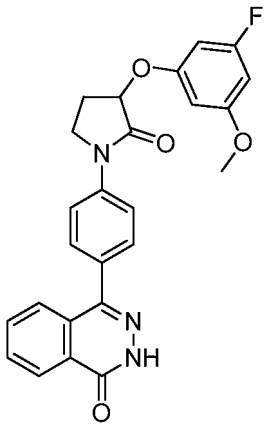
Se preparó el ejemplo 87 siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 73 reemplazando 3-trifluorometoxifenol con 2-fluoro-5-metoxifenol en el ejemplo 73A. MS (ESI) *m/z* 446,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,75 (s a, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método C).

Ejemplo 88: 4-{4-[3-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



Se preparó el ejemplo 88 siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 73 reemplazando 3-trifluorometoxifenol con 4-fluoro-5-metoxifenol en el ejemplo 73A. MS (ESI) *m/z* 446 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,75 (s a, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,59 min (Método C).

Ejemplo 89: 4-{4-[3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona



Se preparó el ejemplo 89 siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 73 reemplazando 3-trifluorometoxifenol con 3-fluoro-5-metoxifenol en el ejemplo 73A. MS (ESI) *m/z* 446 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,47 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,78 min (Método C).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> DERIVADOS DE LACTAMA, UREA Y CARBAMATO CÍCLICOS Y TRIAZOLONA COMO INHIBIDORES POTENTES Y SELECTIVOS DE ROCK

<130> 12401 WO

<150> US62/359341
<151> 07/07/2016

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FITC-AHA en el extremo N unido en A1 - A11

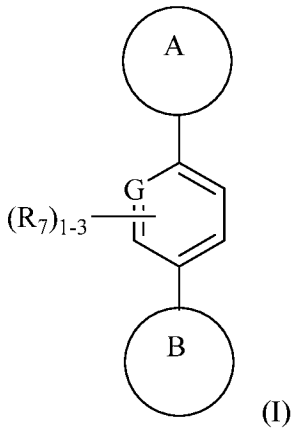
<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> OH en el extremo C unido en A1 - A11

<400> 1

Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
1 5 10

REIVINDICACIONES

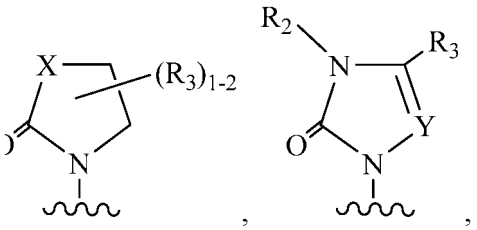
1. Un compuesto de Fórmula (I):



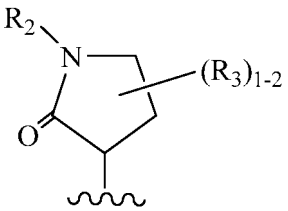
(I)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre

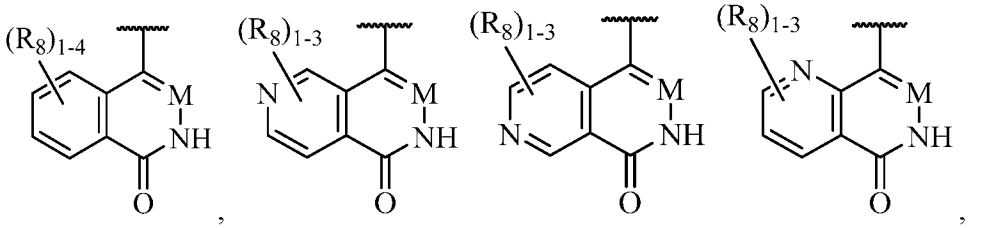


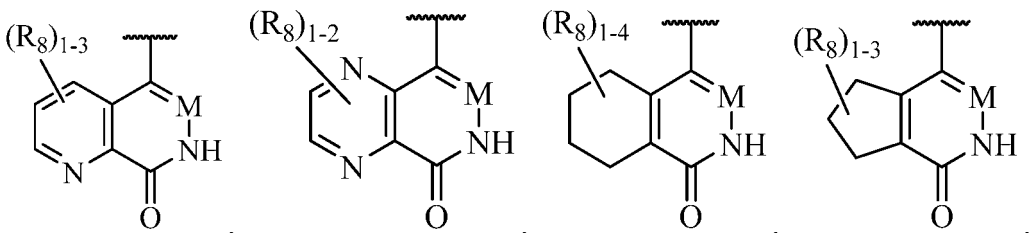
y

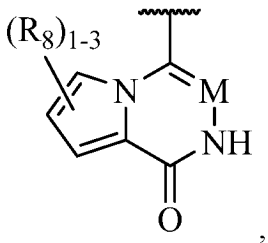


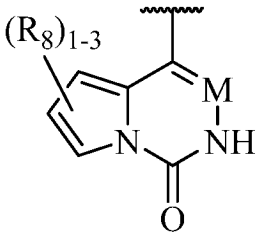
;

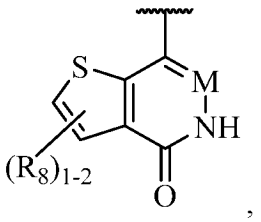
el anillo B se selecciona independientemente entre





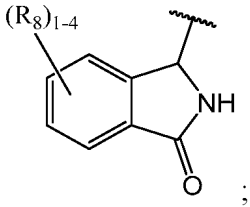


,


,


,

y

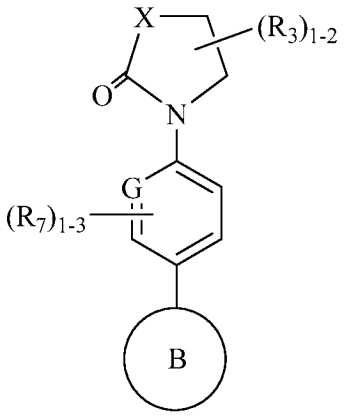


;

G se selecciona independientemente entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
X se selecciona independientemente entre CR_1, NR_2 y O;
Y se selecciona independientemente entre CR_3 y N;
L está ausente o se selecciona independientemente entre $-NR_4-$, $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ y -O-;
R_1 es L-R_5;
R_2 es $-(CR_4R_4)_n-R_5$;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; como alternativa, cuando L es $-NR_4-$, $-C(O)NR_4-$, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente

sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

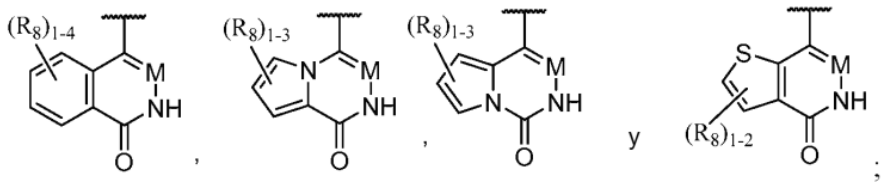
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



(II)

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

el anillo B se selecciona entre

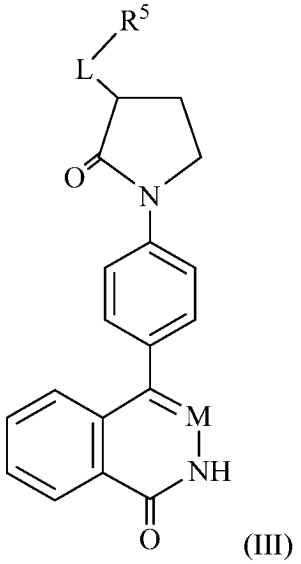


;

G se selecciona entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
X se selecciona independientemente entre CR_1, NR_2 y O;
L está ausente o se selecciona independientemente entre $-NR_4-$, $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ y -O-;
R_1 es $L-R_5$;
R_2 es $-(CR_4R_4)_n-R_5$;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; como alternativa, cuando L es $-NR_4-$, $-C(O)NR_4-$, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y $-(CH_2)_rOR_b$;
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;

R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, -$(CH_2)_r$-arilo, -$(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$; R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (III):



(III)

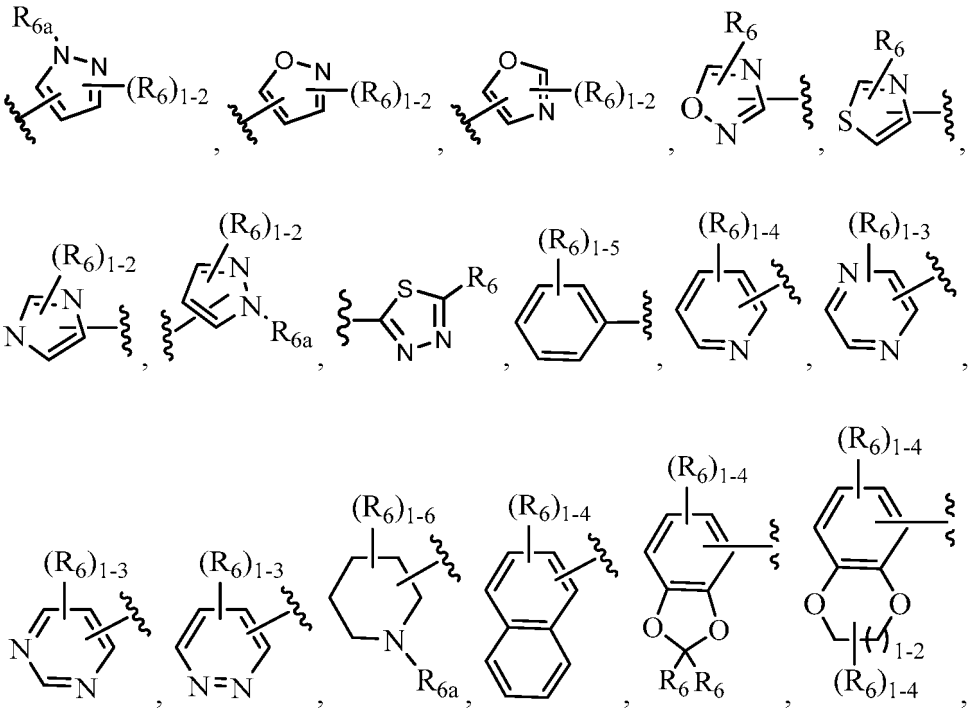
o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L está ausente o se selecciona independientemente entre -NR_4-, -$C(O)NR_4(CR_4R_4)_n$- y -O-;
M se selecciona independientemente entre N y CH;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 Re;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6;
como alternativa, cuando L es -NR_4-, -$C(O)NR_4$-, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CR_dR_d)_rOR_b$, -$(CR_dR_d)_rCN$, -$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, -$(CR_dR_d)_r$-arilo y -$(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, -$(CH_2)_r$-arilo, -$(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

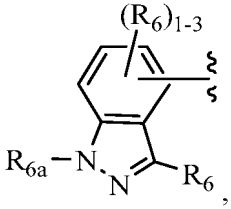
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

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

L se selecciona independientemente entre $-NR_4-$, $-C(O)NR_4(CH_2)_{0-1}-$ y -O-;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre



y



R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$-heterociclilo, $-(CHR_d)_r$-arilo y $-(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_{6a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo, $-(CH_2)_r$-heterociclilo, $-(CH_2)_r$-arilo y $-(CH_2)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

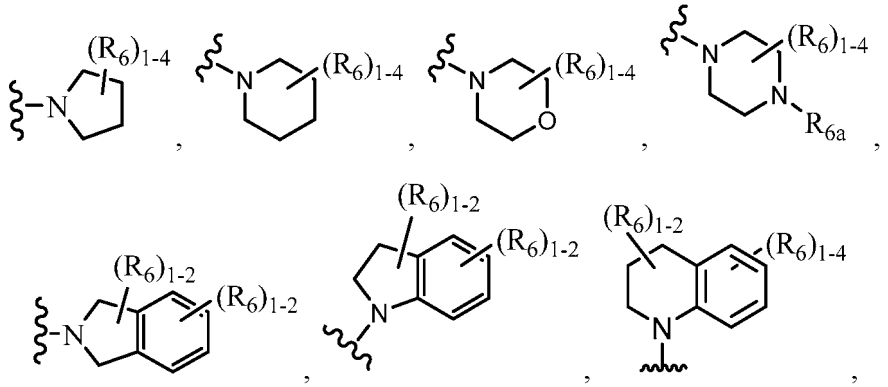
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

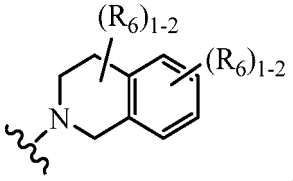
5. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L se selecciona independientemente entre $-NR_4-$ y $-C(O)NR_4-$;

R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre



y

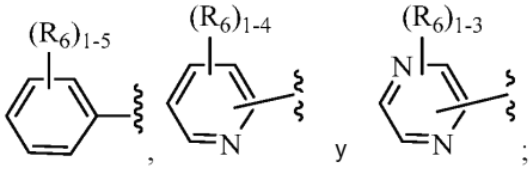


;

R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rOR_b$, -$(CHR_d)_rCN$, -$(CHR_d)_rNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CHR_d)_r$-heterociclilo, -$(CHR_d)_r$-arilo y -$(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_{6a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$(CH_2)_rC(=O)R_b$, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo, -$(CH_2)_r$-heterociclilo, -$(CH_2)_r$-arilo y -$(CH_2)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y -$(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

6. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L es -O-;
R_5 se selecciona independientemente entre

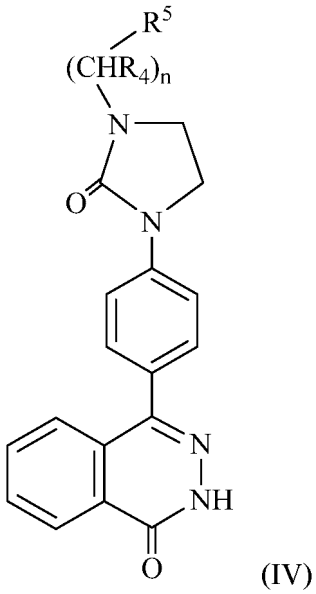


;

R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, -$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, -$(CHR_d)_rOR_b$, -$(CHR_d)_rCN$, -$(CHR_d)_rNR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, -$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, -$(CHR_d)_rC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, -$(CHR_d)_r$-cicloalquilo, -$(CHR_d)_r$-heterociclilo, -$(CHR_d)_r$-arilo y -$(CHR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y -$(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e;
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo

C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (IV):

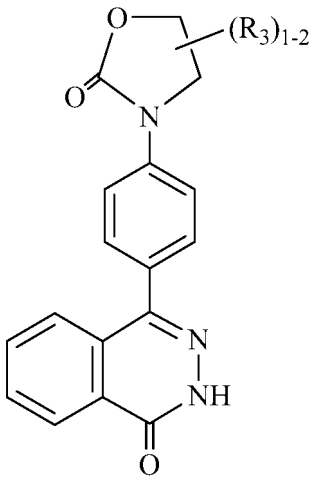


(IV)

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

R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6; R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

8. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (V):

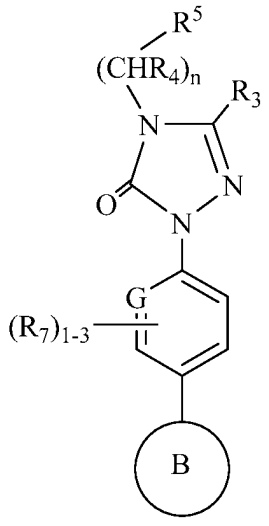


(V)

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

R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

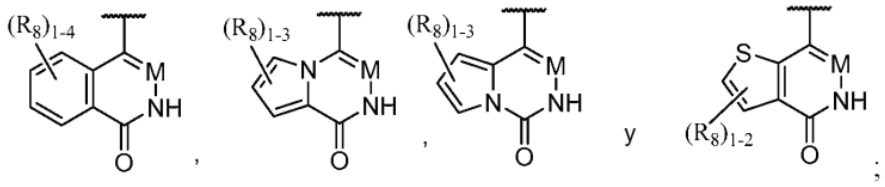
9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

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

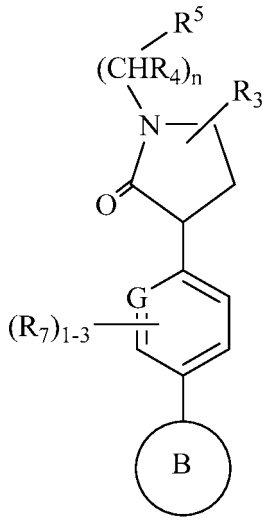
el anillo B se selecciona entre



;

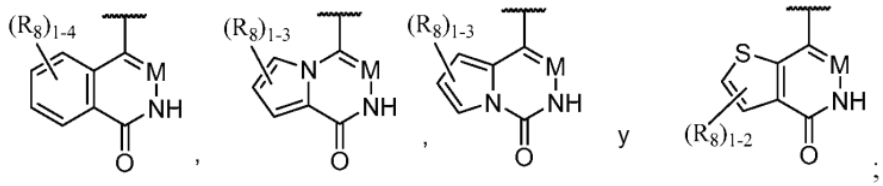
G se selecciona entre N y CR_7;
M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y $-(CH_2)_rOR_b$;
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VII):



(VII)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
el anillo B se selecciona entre



;

G se selecciona entre N y CR_7;

M se selecciona independientemente entre N y CR_9;
R_3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R_4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_5 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 1-5 R_6;
R_6 se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, nitro, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rCN$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_r$-cicloalquilo, $-(CR_dR_d)_r$-heterociclilo, $-(CR_dR_d)_r$-arilo y $-(CR_dR_d)_r$-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e, $-(CH_2)_rOR_b$;
R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y $-(CH_2)_rOR_b$;
R_9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e;
R_a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_r$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R_e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_r$-heterociclilo C_{4-6}, $-(CH_2)_r$-arilo, $-(CH_2)_r$-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $NR_fC(=O)R_d$, $S(O)_pNR_fR_f$, $NR_fS(O)_pR_d$, $NR_fC(=O)OR_d$, $OC(=O)NR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$; R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0 y 1;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y
r se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de entre:

4-[4-(2-oxo-3-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-carbonil)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carbonil)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida;
N-bencil-2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-carboxamida;
4-[4-(1-bencil-2-oxopirrolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[2-oxo-3-(piridin-3-il)imidazolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[2-oxo-3-(piridin-2-il)imidazolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético;
4-[4-(5-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético;
4-[4-(2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo;
4-[4-(2-oxo-5-propil-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)benzamida;
4-{4-[5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{5-[(4-metanosulfonilfenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-octahidro-1,3-benzoxazol-3-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[2-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[(4R,5S)-5-metil-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[3-(morfolin-4-il)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[3-(bencilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético;
4-(4-{3-[(3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[2-oxo-3-(fenilamino)pirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[3-(ciclopentilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2-etilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2-fluoro-5-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(3-metoxi-5-metilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{2-oxo-3-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2,4-difluoro-3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(4-bencil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3-etoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{2-oxo-3-[(2-feniletil)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-bencil-1-(4-{4-oxo-3H,4H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-il}fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona;
4-[4-(3-{[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[3-metoxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-3-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[5-oxo-4-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-3-{[3-(propan-2-iloxi)fenil]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;

4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona;
2-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;
sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(2-metoxifenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
7-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
4-[4-(4-{[3-(difluorometoxi)fenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(2-oxo-3-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]amino}pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-(4-{3-[(3-metanosulfonilfenil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[3-(metilsulfanil)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(6-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{2-oxo-3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-{[1-metil-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-[(3-metoxifenil)metil]-3-metil-1-(4-{4-oxo-3aH,4H,5H,7aH-tieno[3,2-c]piridin-7-il}fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona;
4-(4-{2-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 2-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)piridin-4-carbonitrilo;
4-(4-{3-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-(4-{3-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-[4-(3-{[3-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona;
4-(4-{3-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
7-({2-oxo-1-[4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil]pirrolidin-3-il}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
4-(4-{2-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il}fenil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
sal del ácido trifluoroacético de 4-{4-[3-(3-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[3-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
4-{4-[3-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona; y
4-{4-[3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-oxopirrolidin-1-il]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona.

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados a actividad aberrante de Rho cinasa.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmune.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en angina, ateroesclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.