

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 128**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2016 PCT/IB2016/052424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174616**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2016 E 16720183 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3288948**

54 Título: **Derivados de pirazol tricíclicos condensados útiles para modular los receptores farnesoide X**

30 Prioridad:

**30.04.2015 US 201562154862 P**

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

**30.06.2020**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHIANELLI, DONATELLA;  
LIU, XIAODONG;  
MOLTENI, VALENTINA;  
NELSON, JOHN;  
ROLAND, JASON;  
RUCKER, PAUL VINCENT y  
TULLY, DAVID CHARLES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 770 128 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol tricíclicos condensados útiles para modular los receptores farnesoide X

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de la patente provisional de EE. UU. con número de solicitud 62/154 862, presentada el 30 de abril de 2015.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y compuestos y composiciones para su uso en métodos para modular la actividad de los receptores farnesoide X (FXR, por sus siglas en inglés).

15 Antecedentes de la invención

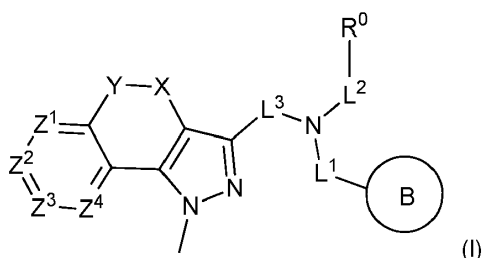
El receptor farnesoide X (FXR) es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en el hígado, riñones e intestinos (remítase, por ejemplo, a Seol *et al.* (1995) *Mol. Endocrinol.* 9:72-85 y Forman *et al.* (1995) *Cell* 81:687-693). Funciona como un heterodímero con el receptor de retinoides X (RXR, por sus siglas en inglés) y se une a elementos de respuesta en los promotores de genes diana para regular la transcripción génica. El heterodímero FXR-RXR se une con la afinidad más elevada a un elemento de respuesta con repeticiones invertidas-1 (IR-1, por sus siglas en inglés), en el cual los hexámeros de unión al receptor consenso están separados por un nucleótido. FXR es parte de un proceso interrelacionado, en el que FXR es activado por los ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (remítase, por ejemplo, a Makishima *et al.* (1999) *Science* 284: 1362-1365, Parks *et al.* (1999) *Science* 284:1365-1368, Wang *et al.* (1999) *Mol. Cell.* 3:543-553), que sirven para inhibir el catabolismo del colesterol. Remítase también a Urizar *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317.

FXR es un regulador clave de la homeostasis del colesterol, síntesis de triglicéridos y lipogénesis. (Crawley, *Expert Opinion Ther. Patents* (2010), 20(8): 1047-1057). Además del tratamiento de la dislipidemia, se han descrito múltiples indicaciones para FXR que incluyen el tratamiento de la hepatopatía, diabetes, enfermedades relacionadas con la vitamina D, efectos secundarios inducidos por fármacos y hepatitis. (Crawley, mencionado anteriormente). Aunque se han realizado avances en el desarrollo de agonistas de FXR novedosos, sigue habiendo un margen significativo de mejora.

35 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores farnesoide X (FXR). Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos novedosos que son agonistas o agonistas parciales de FXR, y que son útiles como agentes farmacéuticos para tratar afecciones mediadas por FXR.

40 Los compuestos divulgados en la presente están definidos por la Fórmula I:



o una sal farmacéutica aceptable de esta, donde

45

$R^0$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; haloalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquilo  $C_{1-6}$  sustituido con halo; o fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por  $R^2$ ; o  $R^0$  se selecciona a partir del grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S, y un heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados por  $R^{2a}$ ;

50

El anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por  $R^{2a}$ ;

55

X es  $-(CR^4R^5)-$  o  $-C(O)-$ ;

Y es -O-, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, \*-O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -NR-, donde "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos anulares Z;

5 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son cada uno independientemente -CR<sup>3</sup>- o -N-;

L<sup>1</sup> es \*<sup>1</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- o \*<sup>1</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

10 L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-SO<sub>2</sub>-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-; \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-; o \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>0-1</sub>; donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

L<sup>3</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -C(O)-;

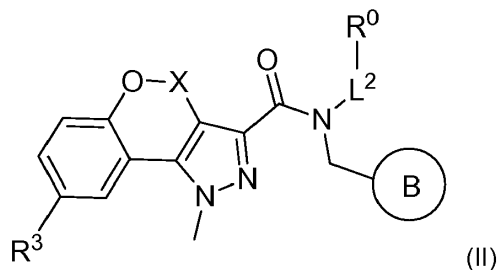
15 cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>N<sup>5</sup>; -C(O)O-(CR<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>)<sub>2-3</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -N(R)-C(O)O-R; -SO<sub>2</sub>R; -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)O;

cada R<sup>2a</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

20 cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o ciclopropilo; y

R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; como alternativa R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el N pueden formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

25 Los compuestos de la invención están definidos por la Fórmula II:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; donde X, B, L<sup>2</sup>, R<sup>0</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se han definido en la Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I y II, y sus sales farmacéuticamente aceptables, muestran propiedades farmacológicas valiosas cuando se estudian *in vitro* en ensayos de cinasas exentas de células y en ensayos celulares y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos.

35

En un aspecto, la divulgación se refiere a métodos para modular FXR en una célula, que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico.

40

En otro aspecto, la divulgación se refiere a métodos para tratar, mejorar o prevenir un trastorno mediado por FXR en un sujeto que lo padece, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico, en la producción de un medicamento para tratar un trastorno mediado por FXR. En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un segundo agente terapéutico. Cuando se utiliza un segundo agente terapéutico, el segundo agente terapéutico también puede ser útil en el tratamiento de un trastorno mediado por FXR.

45

50

En una realización, los compuestos (solos o combinados con un segundo agente terapéutico) son útiles para tratar una hepatopatía o una enfermedad gastrointestinal, incluidos sin carácter limitante, hepatopatías seleccionadas entre colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis gestacional, colestasis asociada a la nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC, por sus siglas en inglés), colangitis esclerosante primaria, rechazo del trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto contra hospedador asociada al trasplante de hígado, hepatopatía por fibrosis

55

5 quística hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), hepatopatía alcohólica y hepatopatía asociada a la nutrición parenteral; y enfermedades gastrointestinales seleccionadas entre malabsorción de ácido biliar (incluidas la diarrea por ácidos biliares primaria y la diarrea por ácidos biliares secundaria), gastritis por reflujo biliar y enfermedad intestinal inflamatoria tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis por desviación, colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

#### Descripción detallada de la invención

#### 10 Definiciones

A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

15 Tal como se utiliza en la presente, «alquilo C<sub>1-6</sub>» denota un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en algunos casos de 1 a 4, átomos de carbono, siendo los radicales lineales o ramificados con una única o múltiples ramificaciones. Por ejemplo, «alquilo C<sub>1-6</sub>» incluye, sin carácter limitante, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo; propilo, tal como *n*-propilo, 2-metilpropilo o isopropilo; etilo o metilo.

20 Tal como se utiliza en la presente, «haloalquilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales halo.

Tal como se utiliza en la presente, «hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub>-OH, donde el alquilo C<sub>1-6</sub> es tal como se ha definido anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono del radical alquilo.

25 Tal como se utiliza en la presente, «cicloalquilo C<sub>3-7</sub>» se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos saturados o parcialmente insaturados monocíclicos, bicíclicos, con puentes o espirocíclicos con 3-7 átomos de carbono anulares. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.

30 Tal como se utiliza en la presente, un «estereoisómero» se refiere a un compuesto formado por el mismo número de átomos enlazados mediante los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de estos e incluye «enantiómeros», que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

35 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de Fórmula I que es suficiente para lograr el efecto mencionado. En consecuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I utilizado en el tratamiento de una afección mediada por FXR será una cantidad suficiente para el tratamiento de la afección mediada por FXR.

50 El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Habitualmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea de manera física, (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológica, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

60 Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría desde un punto de

vista biológico, médico o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término «dislipidemia» se refiere a una anomalía en los lípidos y lipoproteínas de la sangre, o cantidades anómalas de estos, y a los estados patológicos resultado, provocados, exarcebados o asociados a una anomalía de este tipo (remítase a Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29.<sup>a</sup> edición o versiones posteriores de este, W.B. Saunders Publishing Company, Nueva York, NY). Los estados patológicos que abarca la definición de dislipidemia tal como se utiliza en la presente incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, HDL plasmático bajo, LDL plasmático elevado, VLDL plasmático elevado, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

10 Tal como se utiliza en la presente, la frase «enfermedades relacionadas con la dislipidemia», tal como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades que incluyen, sin carácter limitante, la aterosclerosis, trombosis, enfermedad coronaria arterial, accidente cerebrovascular e hipertensión. Las enfermedades relacionadas con la dislipidemia también incluyen las enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y complicaciones de estas.

15 Tal como se utiliza en la presente, el término «colestasis» se refiere a cualquier afección en la que el flujo de bilis desde el hígado está bloqueado y puede ser intrahepática (es decir, que ocurre dentro del hígado) o extrahepática (es decir, que ocurre fuera del hígado).

20 Tal como se utiliza en la presente, la «fibrosis hepática» incluye la fibrosis hepática debida a cualquier causa que incluye, sin carácter limitante, la fibrosis hepática inducida por virus tal como la debida a la hepatitis B y C; exposición al alcohol (hepatopatía alcohólica), compuestos farmacéuticos, estrés oxidativo, radioterapia contra el cáncer o agentes químicos industriales; y enfermedades tales como la cirrosis biliar primaria, hígado graso, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis y hepatitis autoinmunitaria.

25 Tal como se utiliza en la presente, «agonista de FXR» se refiere a un agente que se une directamente a FXR y aumenta de manera regulada su actividad.

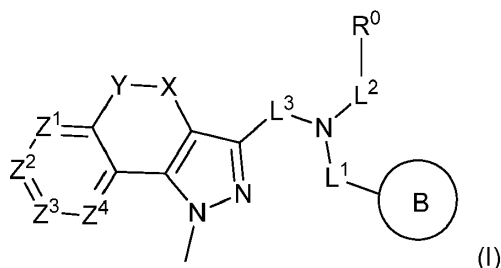
30 Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «uno/a», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

35 Cualquier definición de la presente se puede utilizar combinada con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se une al resto principal. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxilalquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula principal a través de un grupo alquilo.

#### Modos para llevar a cabo la invención

40 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para FXR. En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

Los compuestos divulgados en la presente están definidos por la Fórmula I:



o una sal farmacéutica aceptable de esta, donde

50  $R^0$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; haloalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquilo  $C_{1-6}$  sustituido con halo; o fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por  $R^2$ ; o  $R^0$  se selecciona a partir del grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S, y un heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados por  $R^{2a}$ ;

El anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2a</sup>;

5 X es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -C(O)-;

Y es -O-, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, \*-O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -NR-, donde "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos anulares Z;

10 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son cada uno independientemente -CR<sup>3</sup>- o -N-;

L<sup>1</sup> es \*1-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- o \*1-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

15 L<sup>2</sup> es \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-SO<sub>2</sub>-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-; o \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>0-1</sub>; donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

L<sup>3</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -C(O)-;

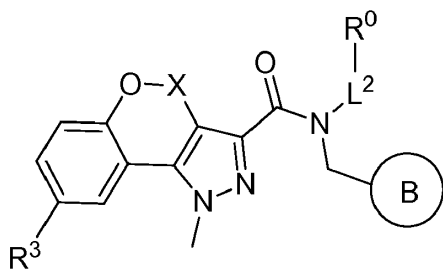
20 cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>N<sup>5</sup>; -C(O)O-(CR<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>)<sub>2-3</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -N(R)-C(O)O-R; -SO<sub>2</sub>R; -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)OR;

cada R<sup>2a</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

25 cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o ciclopropilo; y

R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; como alternativa R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el N pueden formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

30 Los compuestos de la presente invención están definidos por la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; donde X, B, L<sup>2</sup>, R<sup>0</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se han definido en la Fórmula I.

35 En una tercera realización, L<sup>2</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores es \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-SO<sub>2</sub>-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-; \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-; o \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>0-1</sub>; donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

40 En una cuarta realización, R<sup>0</sup> en cualquiera de la primera, segunda y tercera realizaciones es alquilo C<sub>1-6</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo.

45 En una quinta realización, R<sup>0</sup> en cualquiera de la primera, segunda y tercera realizaciones es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; donde cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2a</sup>; donde R<sup>2a</sup> es halo o hidroxilo.

En una sexta realización, R<sup>0</sup> en cualquiera de la primera, segunda y tercera realizaciones es tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, N-metilpirazolilo, tiazolilo o 1,1-dioxidotetrahydrotiopen-3-ilo.

50 En una séptima realización, R<sup>0</sup> en cualquiera de la primera, segunda y tercera realizaciones es fenilo sustituido opcionalmente con halo, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>N<sup>5</sup>; -C(O)O-(CR<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>)<sub>2-3</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -N(R)-C(O)O-R; -SO<sub>2</sub>R; -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)O; donde R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; como alternativa R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el N pueden formar morfolinilo.

En una octava realización, el Anillo B en cualquiera de las realizaciones anteriores es fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 halo; tetrahidropiraniolo, ciclopentilo, ciclohexilo o tiazolilo.

5 En una novena realización, X en cualquiera de las realizaciones anteriores es  $-(CR^4R^5)-$ ; y  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente hidrógeno o metilo. En una realización particular, X es  $-CH_2$ .

En una décima realización,  $R^3$  en cualquiera de las realizaciones anteriores es hidrógeno, halo, *sec*-butilo, vinilo o ciclopropilo.

10 En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre:

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

15 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

20 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;

25 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

30 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxolan-3-ilmetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;

35 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2,2-difluorociclopropil)acetamida;

40 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclobutilacetamida;

45 2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;

*N-tert*-butil-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;

50 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;

2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;

55 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-etilacetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopentilacetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclobutilacetamida;

60 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[4-(morfolino-4-carbonil)fenil]acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[(2*S*)-oxolan-2-ilmetil]acetamida;

- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;
- 5 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2,2-difluorociclopropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 10 2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 15 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;
- 2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 20 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- N*-*tert*-butil-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxolan-2-ilmetil)acetamida;
- 25 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxan-3-ilmetil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;
- 30 2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)-*N*-metilacetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 35 8-cloro-*N*-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 40 4-[2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]-*N*-metilbenzamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(4-hidroxiciclohexil)acetamida;
- 45 8-cloro-*N*-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(oxan-4-ilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 50 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 55 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamida;
- 60 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroximetilpropil)acetamida;



- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida;
- 5 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,3*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3-sulfamoilfenil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]acetamida;
- 10 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;
- 15 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;
- 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 3-(dimetilamino)propilo;
- 20 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzamida;
- N*-bencil-*N*-[(4-carbamoilfenil)metil]-8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 25 *N*-bencil-8-cloro-1-metil-*N*-{[4-(metilsulfamoil)fenil]metil}-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-{4-[(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)metil]fenil}carbamato de *tert*-butilo;
- N*-bencil-8-cloro-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 30 *N*-bencil-8-cloro-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-[(4-aminofenil)metil]-*N*-bencil-8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 35 ácido 2-{4-[(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)metil]fenil}acético;
- 8-cloro-*N*-{2-[(ciclopropilmetil)carbamoil]amino}etil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 40 8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-{[(propan-2-il)carbamoil]amino}etil}-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 45 8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-[2-(propano-2-sulfonamido)etil]-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-bencil-8-bromo-1-metil-*N*-[2-(propano-2-sulfonamido)etil]-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 50 *N*-(ciclopropilmetil)-2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;
- N*-[2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 55 *N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-yodo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 60 *N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]-2-metilpropanamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(ciclohexilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(ciclopentilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

8-cloro-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-{2-[(1,3-tiazol-2-il)amino]etil}-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;

*N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;

2-(1-{8-bromo-1,4,4-trimetil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;

(2*S*)-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)propanamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxan-4-ilmetil)acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-ciclopropil-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-(butan-2-il)-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;

*N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-etenil-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;

*N*-[2-(4-carbamoil-2-fluorofenoxi)etil]-8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida; y

*N*-[2-(4-carbamoil-2-fluorofenoxi)etil]-8-fluoro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un segundo agente terapéutico.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para tratar una afección mediada por receptores farnesoide X (FXR) en un sujeto que la padece, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por FXR en un sujeto.

En una realización, la afección mediada por FXR con respecto a cualquiera de los métodos, usos o combinaciones anteriores, es una hepatopatía o una enfermedad gastrointestinal. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden

utilizar para tratar una hepatopatía mediada por FXR, donde la hepatopatía se selecciona entre colestasis (por ejemplo, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis gestacional, colestasis asociada a la nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC)); síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechazo del trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto  
 5 contra hospedador asociada al trasplante de hígado, hepatopatía por fibrosis quística, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía alcohólica y hepatopatía asociada a la nutrición parenteral. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar una enfermedad gastrointestinal mediada por FXR, donde la enfermedad gastrointestinal se selecciona entre malabsorción de ácidos biliares (incluidas la diarrea por ácidos  
 10 biliares primaria y la diarrea por ácidos biliares secundaria), gastritis por reflujo biliar y enfermedad intestinal inflamatoria tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis por desviación, colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

Más en particular, la afección mediada por FXR es hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En referencia a las terapias combinadas de la invención, el otro agente terapéutico también puede ser  
 15 útil para el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En una realización, los compuestos de la invención se administran por vía enteral; y más en particular, por vía oral.

A menos que se indique lo contrario, la expresión «compuestos de la presente invención» se refiere a compuestos de  
 20 Fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y polimorfos, solvatos y/o hidratos. Los compuestos de la presente invención pueden ser estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros) y pueden ser una mezcla de estereoisómeros o un único estereoisómero. Los compuestos de la presente invención también pueden ser tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluidas sustituciones con deuterio). En los Ejemplos, más adelante, se detallan más compuestos de la invención.

Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar  
 25 lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). Se pretende que la presente invención incluya todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Se pueden preparar isómeros (*R*) y  
 30 (*S*) con actividad óptica utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como  
 35 formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas por las fórmulas que se proporcionan en la presente, salvo por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor  
 40 y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados con isótopos tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía  
 45 computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un  $^{18}\text{F}$  o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención y los profármacos de estos se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un  
 50 reactivo marcado con isótopos que se puede adquirir fácilmente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D), puede proporcionar ciertas  
 ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es  
 55 considerado como un sustituyente de un compuesto de la Fórmula I. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500  
 60 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

5 Los compuestos de Fórmula I o II marcados con isótopos pueden prepararse por lo general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Procesos adjuntos utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

10 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de Fórmula II que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula I o II mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de Fórmula I o II con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y  
15 aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, cocristales que comprenden un compuesto de Fórmula II.

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

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas  
30 de estos. Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido con actividad óptica, y la liberación  
35 del compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoliltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

#### Farmacología y utilidad

45 Los compuestos de Fórmula I y II en forma libre o en forma de sal presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de FXR, por ejemplo, como las indicadas en las pruebas *in vitro* y/o *in vivo* tal como se proporcionan en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicados para la terapia en el tratamiento de un trastorno que puede ser tratado modulando FXR, tal como los descritos más adelante.

50 Con el desarrollo del primer ligando de FXR sintético GW4064 como un compuesto que es una herramienta (Maloney *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43(16), 2971-2974; Willson *et al.*, *Med. Res. Rev.* 2001, 21(6) 513-22) y el desarrollo del ligando de tipo ácido biliar artificial semisintético 6-alfa-etil-CDCA, se podrían analizar los efectos de la sobreestimulación de FXR con agonistas potentes. Se mostró que ambos ligandos inducen el flujo de bilis en animales con ligadura del conducto biliar. Además de los efectos coleréticos, también se pudieron demostrar efectos hepatoprotectores (Pellicciari *et al.*, *J. Med. Chem.* 2002, 45(17), 3569-3572; Liu *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2003, 112(11), 1678-1687). Este efecto hepatoprotector  
55 se acotó aún más a un efecto antifibrótico que es el resultado de la represión de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz, TIMP-1 y 2, la inducción de la metaloproteinasa de la matriz 2 (MMP-2, por sus siglas en inglés) que resuelve depósitos de colágeno en células esteladas hepáticas y la reducción posterior de ARNm de alfa-colágeno y ARNm del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta, por sus siglas en inglés) que son ambos factores profibróticos por parte de agonistas de FXR (Fiorucci *et al.*, *Gastroenterology* 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci  
60 *et al.*, *Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314(2), 584-595).

La actividad antifibrótica de FXR está mediada al menos parcialmente por la inducción de PPAR $\gamma$ , un receptor nuclear adicional, con el que está asociada la actividad antifibrótica (Fiorucci *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(1), 58-68; Galli *et al.*, *Gastroenterology* 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 2003, 17(2), 259-272).

Además, se demostró actividad anticolestásica en modelos en animales con ligadura del conducto biliar así como también en modelos en animales de colestasis inducida por estrógeno (Fiorucci *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 313(2), 604-612).

5 Los estudios genéticos demostraron que en la forma hereditaria de colestasis (colestasis intrahepática familiar progresiva = PFIC, Tipo I-IV), o bien se reduce la propia localización nuclear de FXR como una consecuencia de una mutación en el gen FIC1 (en PFIC de Tipo I, también denominada enfermedad de Byler) (Chen *et al.*, *Gastroenterology*. 2004, 126(3), 756-64; Alvarez *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13(20), 2451-60) o bien se reducen los niveles del gen diana de FXR que  
10 codifica una bomba exportadora de fosfolípidos MDR-3 (en PFIC de Tipo III). Tomadas conjuntamente, existe un número cada vez mayor de pruebas de que los compuestos que se unen a FXR demostrarán una utilidad clínica sustancial en el régimen terapéutico de afecciones colestásicas crónicas tales como cirrosis biliar primaria (PBC) o colangitis esclerosante primaria (PSC) (objeto de revisión en: Rizzo *et al.*, *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005, 5(3), 289-303; Zollner, *Mol. Pharm.* 2006, 3(3), 231-51, Cai *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets* 2006, 10(3), 409-421).

15 Además, FXR parece estar implicado en la regulación de muchos procesos fisiológicos diferentes que son relevantes en la etiología y para el tratamiento de enfermedades tan diversas como cálculos biliares por colesterol, trastornos metabólicos tales como la diabetes de tipo II, dislipidemias u obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas tales como las enfermedades intestinales inflamatorias o formas intrahepáticas crónicas de colestasis y muchas otras enfermedades (Claudel *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2005, 25(10), 2020-2030; Westin *et al.*, *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, 5(8),  
20 719-727).

También se ha mostrado que FXR es un regulador crucial de los triglicéridos séricos (Maloney *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43(16), 2971-2974; Willson *et al.*, *Med. Res. Rev.* 2001, 21(6), 513-22). Informes recientes indican que la activación de FXR por parte de agonistas sintéticos conlleva una reducción significativa de los triglicéridos séricos, principalmente en  
25 forma de una reducción de VLDL, pero también una reducción del colesterol sérico total (Figge *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290(4), E716-22). Sin embargo, el descenso de triglicéridos séricos no es un efecto aislado. El tratamiento de ratones db/db u ob/ob con el agonista de FXR sintético GW4064 dio como resultado una reducción notable y combinada de cuerpos cetónicos, tales como 3-OH-butirato, ácidos grasos libres, colesterol total y triglicéridos séricos. Además, la activación de FXR interactúa con la ruta de señalización  
30 de la insulina intracelular en hepatocitos, lo que da como resultado una producción reducida de glucosa a partir de la gluconeogénesis hepática pero un aumento concomitante del glucógeno hepático. La sensibilidad a la insulina así como también la tolerancia a la glucosa se vieron afectadas de manera positiva por el tratamiento de FXR (Stayrook *et al.*, *Endocrinology* 2005, 146(3), 984-91; Zhang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(4), 1006-1011; Cariou *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 11039-11049; Ma *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval *et al.*, *Biochimie*  
35 2005, 87(1), 93-98).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales incluidas, sin carácter limitante, la malabsorción de ácidos biliares (incluidas la diarrea por ácidos biliares primaria y la diarrea por ácidos biliares secundaria), gastritis por reflujo biliar y enfermedades intestinales inflamatorias (IBD, por sus siglas en inglés). La malabsorción de ácidos biliares, que conlleva una excreción fecal excesiva de ácidos biliares y diarrea en los pacientes  
40 está caracterizada por un ciclo donde la regulación por retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares es interrumpida, lo que da como resultado una producción adicional de ácidos biliares. La regulación por retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares está controlada por una ruta endocrina, donde la activación del receptor de ácidos biliares nuclear FXR induce la expresión entérica del factor de crecimiento fibroblástico 15 (FGF15) en roedores o FGF19 en seres humanos.  
45 En el hígado, FGF15 o FGF19 actúan junto con la expresión mediada por FXR de un receptor nuclear SPH (*small heterodimer partner*) para reprimir la síntesis de ácidos biliares (Jung *et al.*, *Journal of Lipid Research* 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11(7):426-34 (2014)).

En otra realización, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para alterar de manera beneficiosa los perfiles lipídicos incluidas, sin carácter limitante, la reducción de los niveles de colesterol total, reducción de los niveles de  
50 colesterol LDL, reducción de los niveles de colesterol VLDL, elevación de los niveles de colesterol HDL y/o reducción de los niveles de triglicéridos. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar afecciones mediadas por FXR tales como dislipidemia y enfermedades relacionadas con la dislipidemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

En una realización adicional, el compuesto o composición farmacéutica se utiliza para tratar una enfermedad seleccionada a partir del grupo constituido por trastornos lipídicos y lipoproteicos tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aterosclerosis como una afección manifiesta desde un punto de vista clínico que se puede mejorar mediante el efecto  
60 beneficioso de FXR al elevar el colesterol HDL, reducir los triglicéridos séricos, aumentar la conversión de colesterol hepático en ácidos biliares e incrementar el aclaramiento y conversión metabólica del VLDL y otras lipoproteínas en el hígado.

En otra realización adicional, dicho compuesto y composición farmacéutica se utilizan para la preparación de un medicamento donde los efectos reductores de lípidos, anticolestásicos y antifibróticos combinados de los medicamentos

que actúan sobre FXR se pueden aprovechar para el tratamiento de la esteatosis hepática y síndromes asociados tales como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o para el tratamiento de los efectos colestásicos y fibróticos que están asociados con la cirrosis inducida por el alcohol o con formas de transmisión vírica de la hepatitis.

5 También parece que FXR está implicado en el control de la defensa antibacteriana en el intestino (Inagaki *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006, 103(10), 3920- 3905), y puede tener un impacto beneficioso en la terapia de los trastornos intestinales inflamatorios (IBD), en particular las formas en las que está afectada la parte superior (ileal) del intestino (por ejemplo, la enfermedad de Crohn ileal) debido a que este parece ser el lugar de acción del control de FXR en el crecimiento bacteriano. En la IBD, la desensibilización de la respuesta inmunitaria adaptativa está deteriorada en cierta medida en el sistema inmunitario intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano puede entonces ser el desencadenante causal en lo que se refiere al establecimiento de la respuesta inflamatoria crónica. Así pues, la atenuación del crecimiento bacteriano mediante mecanismos en los que participa FXR podría ser un mecanismo crucial para prevenir episodios inflamatorios agudos. Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para tratar una enfermedad relacionada con las enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. Se cree que la restauración mediada por FXR de la función de barrera intestinal y la reducción de la carga de bacterias no comensales es útil para reducir la exposición del sistema inmunitario intestinal a antígenos bacterianos y, por lo tanto, puede reducir las respuestas inflamatorias.

20 La invención se refiere además a un compuesto o composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad y trastornos asociados tales como el síndrome metabólico (afecciones combinadas de dislipidemias, diabetes y un índice de masa corporal con una elevación anómala), que se pueden superar mediante la reducción de triglicéridos séricos, glucosa sanguínea y aumento de la sensibilidad a la insulina mediados por FXR y pérdida de peso mediada por FXR. Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención también son útiles en la preparación de un medicamento para tratar las complicaciones clínicas de la diabetes de tipo I y tipo II tales como la nefropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD, por sus siglas en inglés).

Además, las afecciones y enfermedades resultado de la degeneración fibrótica y grasa crónica de los órganos debido a una acumulación forzosa de lípidos, y específicamente triglicéridos, y la activación posterior de las rutas profibróticas también se pueden tratar aplicando los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención. Tales afecciones y enfermedades abarcan la esteohepatitis no alcohólica (NASH) y afecciones colestásicas crónicas en el hígado, glomerulosclerosis y nefropatía diabética en el riñón, degeneración macular y retinopatía diabética en el ojo y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer en el cerebro o neuropatías diabéticas en el sistema nervioso periférico.

35 Los ejemplos de otra enfermedad mediada por FXR incluyen la lesión de los conductos biliares inducida por fármacos, obstrucción de los conductos biliares, cálculos biliares, colestasis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia neonatal, prevención de la encefalopatía neonatal bilirrubínica, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil y otras afecciones mediadas por FXR conllevan colestasis extrahepática.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (incluidos, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (incluidas, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales así como también adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

55 En una realización particular, la composición farmacéutica se formula para la administración oral. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

60 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

5 Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

10 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para el uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan supositorios convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

35 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad de suministro del compuesto de la piel del hospedador con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

45 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen suspensiones, soluciones acuosas, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en pulverizados, lociones, cremas de protección solar y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

50 Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

60 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizados, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propelentes que puedan ser deseables.

Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

5 Los polvos y los pulverizados pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizados pueden contener además propelentes corrientes, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

15 También se contemplan que están comprendidas en el alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, soluciones, polvos, pomadas oculares y similares.

20 La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad de Fórmula II, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales de los que se tiene constancia que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases tipo blíster y envases de 25 tiras.

30 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

35 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de los principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg o de aproximadamente 1-250 mg o de aproximadamente 1-150 mg o de aproximadamente 0,5-100 mg, o de aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y del estado individual, el trastorno o enfermedad, o la gravedad de esta, que se esté tratando. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o la enfermedad.

40 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10<sup>-3</sup> molar y 10<sup>-9</sup> molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

45 El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por una ruta de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

50 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de Fórmula II y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende un compuesto de Fórmula II y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de Fórmula II y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

55 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Se contempla que la invención proporcione una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II combinado con un ácido biliar atóxico de origen natural, tal como ácido ursodesoxicólico, como un adyuvante para prevenir un posible agotamiento de vitaminas liposolubles consecuencia del



tratamiento con un agonista de FXR. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden administrar a la vez que el ácido biliar atóxico de origen natural, como entidades separadas o como una única formulación que comprende un compuesto de Fórmula II y un ácido biliar de origen natural.

5 Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula II. En una realización, el kit comprende un medio para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase tipo blíster, tal como se utiliza habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

15 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

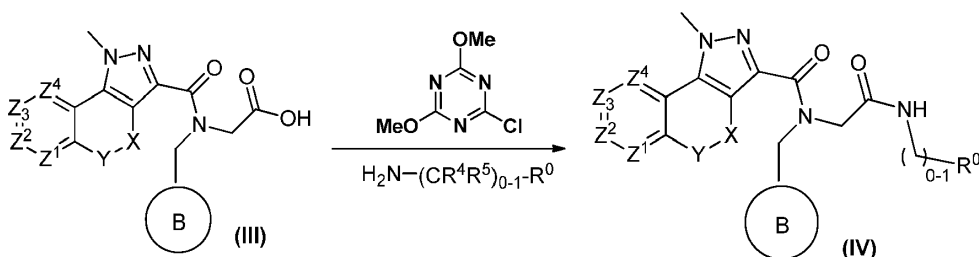
25 En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, donde el medicamento se prepara para la administración, o se administra con, otro agente terapéutico. La invención también proporciona un compuesto de Fórmula II para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, donde el compuesto de Fórmula II se prepara para la administración, o se administra con, otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración, o se administra con, un compuesto de Fórmula II.

35 La invención también proporciona un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en un intervalo de 24 h) con otro agente terapéutico. Como alternativa, la invención proporciona otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en un intervalo de 24 h) con un compuesto de Fórmula II.

#### 40 Procesos para preparar los compuestos de la invención

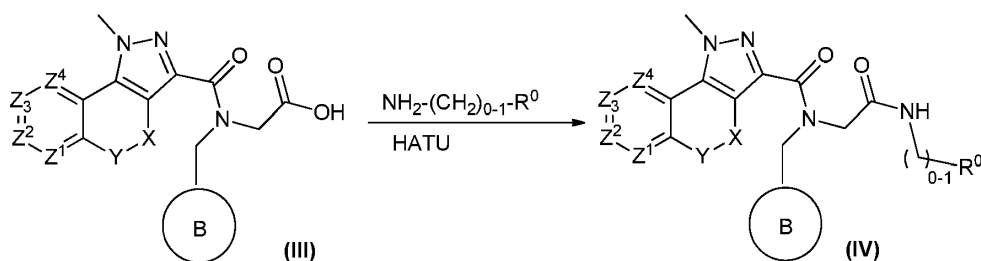
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante las rutas descritas en los siguientes esquemas o en los Ejemplos. Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

45 Los compuestos de Fórmula I se preparan de acuerdo con el Esquema 1:

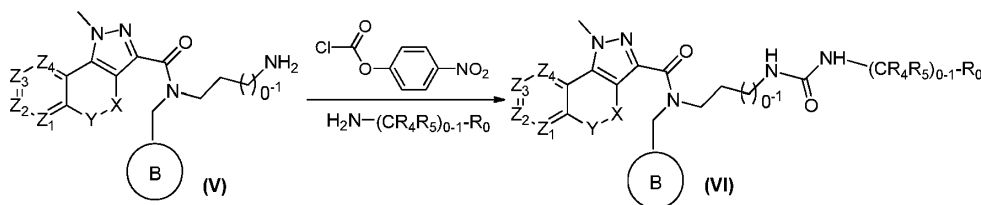


#### 50 **Esquema 1**

En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I se preparan de acuerdo con el Esquema 2:

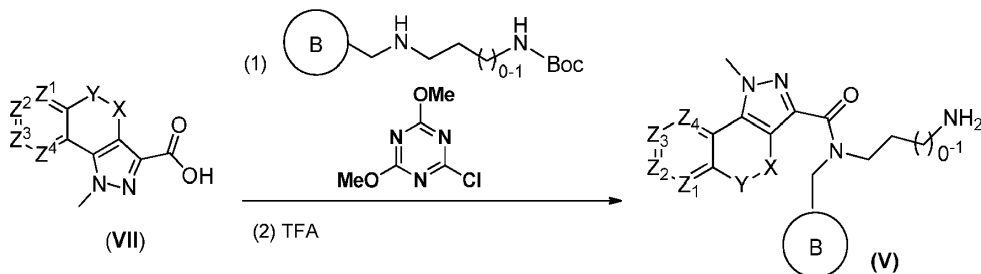
**Esquema 2**

5 En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I se preparan de acuerdo con el Esquema 3:

**Esquema 3**

10

En el Esquema 3 anterior, el compuesto intermedio (V) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 4:



15

**Esquema 4**

En cada uno de los esquemas de reacción anteriores, X, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, B y R<sup>0</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores. En general, un grupo carboxílico se acopla a un grupo amino con o sin el uso de un agente de acoplamiento amídico adecuado tal como HATU.

20

Cada paso de reacción se puede llevar a cabo de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o una mezcla de estos. Una reacción también se puede llevar a cabo, si es necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 150 °C. En ejemplos particulares, una reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a 100 °C, y más particularmente, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

25

30

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las cuales se utiliza como material de partida un compuesto que se puede obtener como intermedio en cualquier etapa del proceso y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en las cuales un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se utiliza en forma de derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce en las condiciones del proceso y se procesa posteriormente *in situ*. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos conocidos de manera general por los expertos en la técnica. Los intermedios y productos finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

35

5 En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en el lugar que se quiere que se encuentren en el producto final, se pueden proteger para evitar su participación no deseada en las reacciones. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o como alternativa en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática). Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (remítase, por ejemplo, a T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 4.<sup>a</sup> ed., Wiley-Interscience, 2006, y versiones posteriores de este).

10 Todos los pasos de los procesos mencionados anteriormente que se mencionan en la presente anterior y posteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las mencionadas específicamente, en ausencia o, normalmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluidos, por ejemplo, los disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, a una temperatura de -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando corresponda bajo presión y/o en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de argón o nitrógeno.

25 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros. Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar, de una manera conocida por los expertos en la técnica, en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto entre mezclas polifásicas de disolventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, en gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión media en una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que se obtiene de este modo, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o por cromatografía en materiales de columna con actividad óptica.

35 Los disolventes entre los cuales se pueden elegir los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres tales como alcanos inferiores de alquilo inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos líquidos aromáticos tales como benceno o tolueno, alcoholes tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases tales como bases heterocíclicas o heteroaromáticas nitrogenadas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.

45 Los compuestos de la presente divulgación se obtienen en forma libre, como una sal de estos, o como derivados de tipo profármaco de estos. Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye en particular «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma.

55 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sales, se pueden preparar de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos tales como sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso de agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos

de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales tales como sales de adición de ácido hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones. Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfosulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, este tipo de sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales en, por ejemplo, «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», 21.<sup>a</sup> ed., Pharmaceutical Press 2011; y en «Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (2.<sup>a</sup> ed. rev., Wiley-VCH 2011, y versiones posteriores de esta).

La presente divulgación también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica por medios químicos a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo y similares, para obtener un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y el uso de profármacos. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecusores y profármacos portadores. (Remítase a The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001 y versiones posteriores de este). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen una actividad baja en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma farmacológica activa como cualesquiera productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contiene un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o suministro localizado a un(os) sitio(s) de acción. De forma deseable para un profármaco portador de este tipo, la conexión entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente atóxico. Para los profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, habitualmente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores se pueden utilizar, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilia, mayor duración de los

efectos farmacológicos, mayor especificidad por un sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, hidrosolubilidad, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseada). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo) o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Son profármacos ilustrativos, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, donde acilo tiene un significado tal como se define en la presente. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvolisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico precursor, por ejemplo, ésteres alquílicos, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquénílicos, ésteres bencílicos, ésteres alquílicos mono- o disustituidos tales como los ésteres  $\omega$ -(amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo)alquílicos, los ésteres  $\alpha$ -(alcanoiloxi, alcóxicarbonilo o dialquilaminocarbonilo)alquílicos tales como el éster pivaloiloximetílico y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que son escindidos por esterasas *in vivo* para liberar el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989) y versiones posteriores de este). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido tales como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y versiones posteriores de este). Los grupos hidroxí se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039 051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico de tipo base de Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas. Los compuestos de la presente invención pueden, de manera inherente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluida el agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua. Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

Se pueden preparar los compuestos de la invención en forma no oxidada a partir de N-óxidos de compuestos de la invención tratándolos con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tribromuro, tricloruro de fósforo o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) de 0 a 80 °C.

## EJEMPLOS

Los ejemplos que se proporcionan en la presente se ofrecen para ilustrar pero no limitar los compuestos de la invención, así como también la preparación de tales compuestos e intermedios. Se entiende que si parece haber una discrepancia entre el nombre y la estructura de un compuesto particular, se considerará correcta la estructura ya que los nombres de los compuestos se generaron a partir de las estructuras. Todas las variables son como se definen en la presente.

Todos los materiales de partida, unidades estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercializados o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (Houben-Weyl *Science of Synthesis* volúmenes 1-48, Georg Thieme Verlag, y versiones posteriores de este). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

Las temperaturas se indican en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, habitualmente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

A menos que se mencione lo contrario, los puntos de fusión se calcularon mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) utilizando TA Q2000 o calorímetros diferenciales de barrido Discovery de TA con una velocidad de barrido de 10 °C/min. La exactitud de la temperatura medida de la muestra está por lo general comprendida en aproximadamente  $\pm 1$  °C.

Las metodologías de RMN y LC-MS son muy conocidas en la técnica. Los métodos descritos en la presente son meramente ilustrativos y no se consideran limitantes.

**RMN.** Los espectros de RMN se registraron en un Bruker AVANCE-400 que funcionaba a una frecuencia de protón de 400,13 MHz equipado con una criosonda QNP de 5 mm ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}/^{31}\text{P}$ ); o un espectrómetro Bruker AVANCE-600 que funcionaba a una frecuencia de 600,13 MHz equipado con una criosonda TCI de gradiente en Z de 5 mm o una criosonda TXI de 5 mm. A menos que se indique lo contrario, las muestras se adquirieron a una temperatura de 300 °K y los espectros se referenciaron respecto al pico de disolvente apropiado.

**Métodos de LC-MS:** Los espectros de masas se adquirieron en sistemas LC-MS empleando electronebulización, métodos de ionización química y por impacto electrónico de una gama de instrumentos. A continuación se describen métodos típicos.

#### Método 1:

Bomba de gradiente binario Acquity de Waters; detector PDA Acquity de Waters. Automuestreador de Waters; espectrómetro de masas micro API Quattro de Waters con fuente de iones APCI y ESI; columna de UPLC: Acquity de Waters; BEH; C18 1,7  $\mu\text{m}$  50x2,1 mm; fase móvil: (A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,025% de TFA y (B) acetonitrilo + 0,025% de TFA. Gradiente: 0,4 mL/min, 15% de B inicial, rampa hasta un 95% de B a lo largo de 3,0 mins, a continuación se mantiene hasta 4,0 min, se vuelve hasta un 15% de B a 4,1 min hasta el final del ciclo, a continuación se equilibra la columna durante 2,0 min. Barrido de MS: de 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; detector de haz de diodos: 200 nm y 400 nm.

#### Método 2:

Bomba de gradiente binario Acquity de Waters; detector PDA Acquity de Waters. Automuestreador de Waters; espectrómetro de masas micro API Quattro de Waters con fuente de iones APCI y ESI; columna de UPLC: Acquity de Waters; BEH; C18 1,7  $\mu\text{m}$  50x2,1 mm; fase móvil: (A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,025% de TFA y (B) acetonitrilo + 0,025% de TFA. Gradiente: 0,4 mL/min, 20% de B inicial, rampa hasta un 90% de B a lo largo de 2,0 mins, a continuación se mantiene hasta 4,0 min, se vuelve hasta un 20% de B a 4,1 min hasta el final del ciclo, a continuación se equilibra la columna durante 2,0 min. Barrido de MS: de 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; detector de haz de diodos: 200 nm y 400 nm.

#### Método 3:

Bomba de gradiente binario Acquity de Waters; detector PDA Acquity de Waters. Automuestreador Waters; detector de dispersión de luz evaporativo Acquity de Waters; espectrómetro de masas micro API Quattro de Waters con fuente de iones APCI y ESI; columna de UPLC: Acquity de Waters; BEH; C18 1,7  $\mu\text{m}$  100x2,1 mm; fase móvil: (A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,025% de TFA y (B) acetonitrilo + 0,025% de TFA. Gradiente: 0,3 mL/min, 10% de B inicial, rampa hasta un 80% de B a lo largo de 4,0 mins, a continuación se mantiene hasta 6,0 min, se vuelve hasta un 10% de B a 6,1 min hasta el final del ciclo, a continuación se equilibra la columna durante 2,5 min; Barrido de MS: de 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; detector de haz de diodos: 200 nm y 400 nm; temperatura del tubo de deriva: 50 °C y flujo de  $\text{N}_2$  gaseoso: 40 Psi para el detector ELSD.

#### Método 4:

Sistema Agilent 1200sl/ 6140; columna de UPLC: Acquity de Waters; HSS T3; C18 1,8  $\mu\text{m}$  50x2,0 mm; fase móvil: (A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,05% de TFA y (B) acetonitrilo + 0,035% de TFA. Gradiente: 0,9 mL/min, 10% de B inicial, rampa hasta un 100% de B a lo largo de 1,95 mins, a continuación se vuelve hasta un 10% de B a 2,00 min hasta el final del ciclo. Barrido de MS: de 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; detector de haz de diodos: 190 nm y 400 nm; temperatura del tubo de deriva: 50 °C y flujo de  $\text{N}_2$  gaseoso: 40 Psi para el detector ELSD.

#### Método 5:

Sistema Agilent 1100sl/ 1946; columna de UPLC: Atlantis de Waters; C18 1,8  $\mu\text{m}$  50x2,0 mm; fase móvil: (A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,05% de TFA y (B) acetonitrilo + 0,035% de TFA. Gradiente: 1,0 mL/min, 10% de B inicial, rampa hasta un 90% de B a lo largo de 3,00 mins, a continuación se vuelve hasta un 10% de B a 3,5 min hasta el final del ciclo. Barrido de MS: de 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; detector de haz de diodos: 190 nm y 400 nm; temperatura del tubo de deriva: 50 °C y flujo de  $\text{N}_2$  gaseoso: 40 Psi para el detector ELSD.

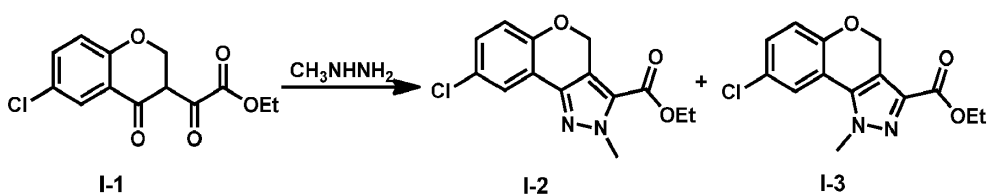
Método analítico: WATERS ZQ SHIMADZU LEAP CTC, ZORBAX SB-C8 30\*4,6 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , UV1: 220 nm, UV 2: 254 nm, A: $\text{H}_2\text{O}$  (0,03% de TFA), B: $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,05% de TFA), flujo: 2,000 (mL/min), tiempo/%B: 0/5, 1,90/95, 2,30/95, 2,31/5, 2,50/5.

### Intermedios

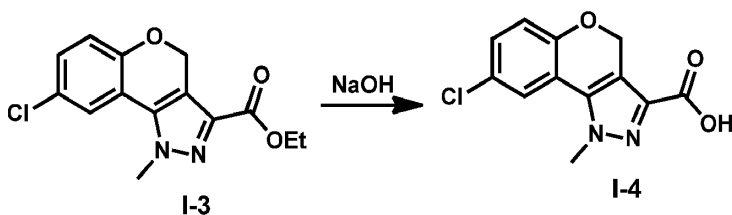
#### Intermedio 1

**2-(6-Cloro-4-oxocroman-3-il)-2-oxoacetato de etilo (I-1)**

5 Una solución de 6-cloro-2,3-dihidrocromen-4-ona (20 g, 109 mmol) en THF se trató con una solución de NaHMDS (60 mL, 120 mmol, 1,1 eq, 2 M en THF) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota oxalato de dietilo (22 mL, 163 mmol, 1,5 eq) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se desactivó con HCl 1 N hasta que el valor de pH se ajustó a 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para obtener **I-1** como un sólido amarillo. MS ( $m/z$ ): 283 (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermedios 2 y 3**

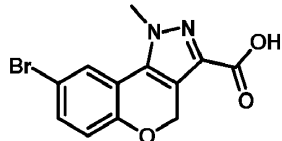
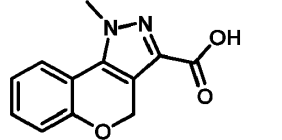
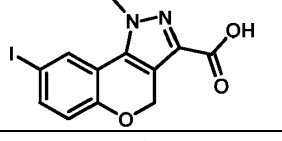
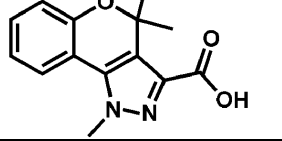
15 A una solución caliente de **I-1** (30 g, 109 mmol) en etanol se añadió 1-metilhidrazina (5,1 g, 109 mmol) y la solución se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 95:5) para proporcionar **I-2** y **I-3** como sólidos amarillos. <sup>1</sup>H-RMN (**I-3**): (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (1H, d,  $J=2,7$  Hz), 7,13 (1H, dd,  $J=2,4$  Hz,  $J=8,7$  Hz), 6,86 (1H, d,  $J=8,7$  Hz), 5,43 (2H, s), 4,38 (2H, c,  $J=7,2$ Hz), 4,22 (3H,s), 1,41 (3H, t,  $J=7,2$ Hz); LC-MS: (ES,  $m/z$ ): MS(M+H)<sup>+</sup> 293,0.

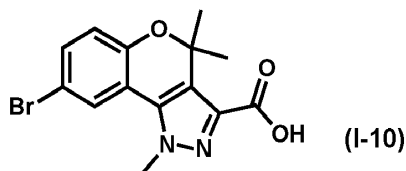
**Intermedio 4****Ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-4)**

25 A una solución de **I-3** (13 g, 44 mmol) en 100 mL de THF/agua (4:1) se añadió NaOH (3,6 g, 89 mmol, 2 eq) y la mezcla se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 8 h. Posteriormente, el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con metanol (25 mL, enfriado en hielo) y el sólido se trató con 100 mL de HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol (20 mL) y se secó exhaustivamente a vacío hasta un peso constante para generar **I-4** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN: (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,05 (1H, s a), 7,72(1H, d,  $J=2,7$  Hz), 7,34 (1H, dd,  $J=2,7$  Hz,  $J=8,7$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J=8,7$  Hz), 5,41(2H, s), 4,19 (3H,s); LC-MS: (ES,  $m/z$ ): MS(M+H)<sup>+</sup> 265,0.

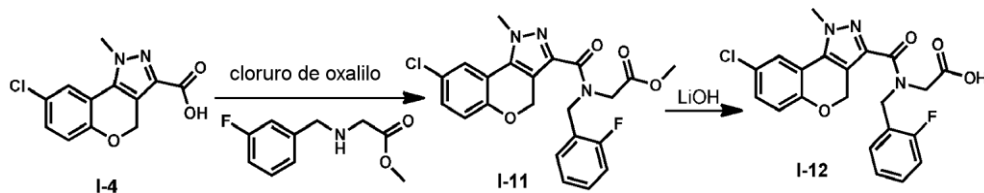
35 Los siguientes intermedios se pueden preparar según los procedimientos descritos para la síntesis de **I-4** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-5</b>		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,57 (1H, dd, $J=3,0, 9,3$ Hz), 7,15 (1H, td, $J=3,0, 8,7$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=4,9, 9,0$ Hz), 5,36 (2H, s), 4,18 (3H, s). MS(M+H) <sup>+</sup> 249,0.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-6		$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,85 (1H, aparente d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 3,2, 9,0$ Hz), 6,99 (1H, aparente d, $J = 9,0$ Hz), 5,47 (2H, s), 4,29 (3H, s). $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 309,0/311,0 (Patrón de Br).
I-7		$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,70 (1H, dd, $J = 4,1, 9,2$ Hz), 7,28 (1H, dt, $J = 3,9, 9,2$ Hz), 7,08 (1H, aparente dt, $J = 3,7, 9,0$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 3,5, 8,9$ Hz), 5,39 (2H, s), 4,14 (3H, s). $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 231,1.
I-8		$\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 357,1
I-9		$\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 259,1.

**Intermedio 10****Ácido 8-bromo-1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-10)**

A una solución de ácido 1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (200 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió NBS (198 mg, 1,11 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos y a continuación se enfrió hasta TA. La reacción se evaporó hasta sequedad y se resuspendió en MeOH (5 mL), a lo que siguió una purificación mediante cromatografía en fase inversa (de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo, modificados con un 0,05% de AcOH). El eluyente resultante correspondiente al producto I-10 se liofilizó hasta sequedad.  $^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,58 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,25 (1H, dd,  $J = 4,0, 9,5$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 4,07 (3H, s), 1,84 (s, 6H).  $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$  337,0/339,0 (Patrón de Br).

**Intermedios 11 y 12**

20 A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-4) (0,5g, 1,89 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se añadió una cantidad catalítica de DMF (25  $\mu\text{L}$ ) y cloruro de oxalilo gota a gota (0,78 mL, 8,95 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó completamente al vacío hasta sequedad (necesario para eliminar completamente el cloruro de oxalilo). El residuo obtenido se disolvió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y a continuación se vertió gota a gota en una solución de 2-((3-fluorobencil)amino)acetato de metilo (0,39 g, 1,89 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) en presencia de DIEA (0,56 mL, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a t.a. y a continuación se añadieron 50 mL de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera sucesivamente, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (0-60% EtOAc en hexanos) para generar 2-(8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (I-11).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,19

25

30



(m, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J = 2,3, 8,7$ , 1H), 5,57 - 4,12 (m, 9H), 3,77 - 3,74 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) (M+H)<sup>+</sup> 444,1.

5 Se disolvió 2-(8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (**I-11**) (0,72 g, 1,62 mmol) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 mL) y después se añadió LiOH monohidratado (0,408 g, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora, se diluyó con 10 mL de agua y se acidificó hasta pH = 2,0. El sólido se recogió y se secó para generar el ácido 2-(8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-12**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,73 (s, 1H), 7,71 (t,  $J = 2,6$ , 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,41 - 4,10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) (M+H)<sup>+</sup> 430,0.

10

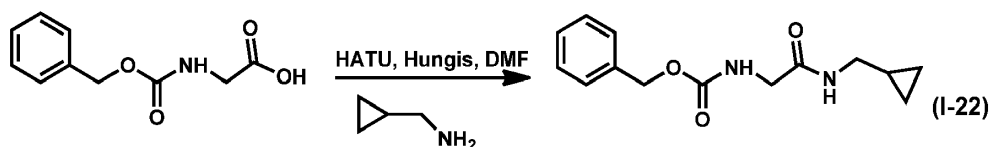
Los siguientes intermedios se pueden preparar según los procedimientos descritos para la síntesis de **I-12** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-13</b>		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10,91 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,22-7,04 (4H, m), 7,03 (1H, d, $J = 4,0, 8,5$ Hz), 5,50-5,14 (3H, m), 4,78-4,71 (2H, m), 4,18 (s, 3H), 4,08-4,00 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS(M+H) <sup>+</sup> 430,0/432,0 (Patrón de Cl).
<b>I-14</b>		MS(M+H) <sup>+</sup> 448,1/450,1 (Patrón de Cl).
<b>I-15</b>		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) $\delta$ 7,72 (1H, s), 7,38-7,26 (4H, m), 6,82 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,40-5,10 (3H, m), 4,71-4,60 (2H, m), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,91 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS(M+H) <sup>+</sup> 448,1/450,1 (Patrón de Cl).
<b>I-16</b>		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) $\delta$ 7,76 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,42 (1H, aparente c, $J = 7,3$ Hz), 5,46-5,34 (3H, m), 4,61 (1H, s), 4,46 (1H, s), 4,08 (s, 3H), 4,00 (s, 1H). Mezcla de rotámeros. MS(M+H) <sup>+</sup> 492,1/494,1 (Patrón de Br).
<b>I-17</b>		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) $\delta$ 10,87 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,28-6,75 (3H, m), 6,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,36-5,22 (3H, m), 4,40 (1H, s), 4,21 (1H, s), 4,04 (s, 3H), 4,02 (s, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (M+H) <sup>+</sup> 492,2/494,2 (Patrón de Br).
<b>I-18</b>		MS(M+H) <sup>+</sup> 448,1/450,1 (Patrón de Cl).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-19		<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO) δ 7,84-7,82 (1H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 4,0, 9,0 Hz), 7,48-7,30 (5H, m), 7,03 (1H, d, <i>J</i> = 4,0, 8,5 Hz), 5,40-5,30 (2H, m), 4,71-4,57 (2H, m), 4,18 (s, 3H), 3,92-3,78 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS(M+H) <sup>+</sup> 456,0/458,0 (Patrón de Br).
I-20		MS(M+H) <sup>+</sup> 448,1/450,1 (Patrón de Cl).
I-21		MS(M+H) <sup>+</sup> 474,1/476,1 (Patrón de Br).

**Intermedio 22****(2-((Ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (I-22)**

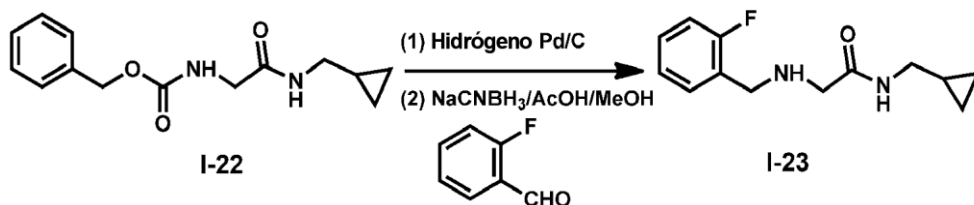
5



10

Se añadió HATU (4,28 g, 11,3 mmol) a una mezcla de CBZ-Gly (2,35 g, 11,3 mmol), ciclopropilamina (800 mg, 11,3 mmol), diisopropiletilamina (5,89 mL, 33,8 mmol) y DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se vertió sobre agua (500 mL). El precipitado resultante se recogió y lavó para obtener **I-22**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,07 (m, 2H), 5,96 (s a, 1H), 4,99 (s a, 2H), 3,67 (aparente d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,97 (aparente t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,28 (aparente c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,06 (aparente c, *J* = 7,0 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 263,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Intermedio 23****N-(Ciclopropilmetil)-2-((2-fluorobencil)amino)acetamida (I-23)**

20

25

A una suspensión del (2-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo anterior (1,0 g, 3,8 mmol) y Pd/C (10% de peso seco, Aldrich comercializado) en MeOH (25 mL) se añadió un globo de hidrógeno y se mantuvo un entorno de hidrógeno sobre la suspensión de reacción durante 2 h h. En este momento el sistema se purgó con nitrógeno, se filtró a través de CELITE® con MeOH (300 mL), y el aceite resultante se concentró al vacío (30 mm de Hg, TA, 2 h) para obtener 2-amino-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*<sub>3</sub>) δ 7,56 (s a, 1H), 3,52 (s a, 2H), 2,96 (aparente t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,72 - 0,68 (m, 1H), 0,32 (aparente c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,03 - 0,01 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 129,0 (M+H)<sup>+</sup>.

A una solución de 2-amino-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida (711 mg, 5,55 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 11,1 mmol) en AcOH/MeOH (relación 1:9, 10 mL) se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (699 mg, 11,1 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos.

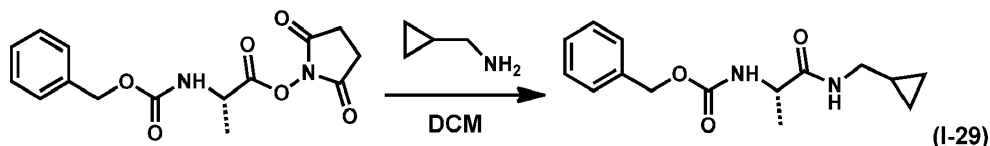
La reacción se agitó durante 8 h y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa, de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH) para obtener **I-23** como un aceite denso/sólido similar a la savia.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ )  $\delta$  7,40 (s a, 1H), 7,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,84 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz, 1H), 3,52 (s a, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,06 (s a, 2H), 2,90 (aparente dd,  $J = 7,0, 1,2$  Hz, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 1H), 0,37 (aparente c,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 0,02 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H). ESI-MS  $m/z$  237,1 (M+H)+.

Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos descritos para los intermedios **I-23** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-24		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ ) $\delta$ 7,40 (s a, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,84 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,52 (s a, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,06 (s a, 2H), 2,90 (aparente dd, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 1H), 0,37 (aparente c, $J = 7,8$ Hz, 2H), 0,02 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z$ 237,1 (M+H)+
I-25		ESI-MS $m/z$ 225,1 (M+H)+
I-26		ESI-MS $m/z$ 226,1 (M+H)+
I-27		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, dichlorometano- $d_2$ ) $\delta$ 7,34 (s a, 1H), 3,00 (s a, 2H), 2,92 (aparente t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,32 (aparente d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 4H), 1,11-1,05 (m, 2H), 0,75 - 0,70 (m, 1H), 0,27 - 0,21 (m, 2H), 0,02 - 0,00 (m, 2H). ESI-MS $m/z$ 211,1 (M+H)+
I-28		ESI-MS $m/z$ 227,1 (M+H)+

#### 10 Intermedio 29

##### (1-((Ciclopropilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (I-29)



15

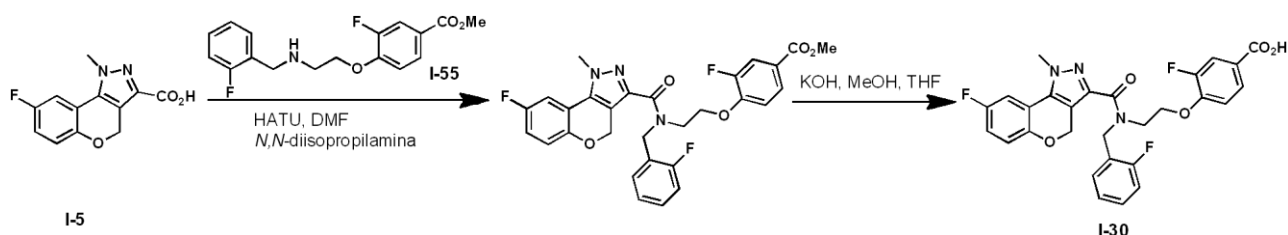
Se disolvió Z-Ala-OSU (500 mg, 1,56 mmol) comercializado en diclorometano (5 mL) y se trató con ciclopropilamina (145 mg, 2,03 mmol) a TA. La reacción finalizó en 1 h o menos, a continuación se concentró parcialmente al vacío y después se diluyó con agua (20 mL). Se formó un precipitado que se lavó con más agua (40 mL) y se secó con aire para obtener **I-29**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ )  $\delta$  7,36 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,32 (s a, 1H), 4,98 (aparente t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 4,03- 4,00 (m, 1H), 2,96 (aparente dd,  $J = 7,2, 1,9$  Hz, 2H), 1,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 0,88- 0,85 (m, 1H), 0,32 (aparente c,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 0,05 (aparente c,  $J = 6,8$  Hz, 2H). ESI-MS  $m/z$  277,1 (M+H)+.

20

#### Intermedio 30

25

##### Ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico (I-30)

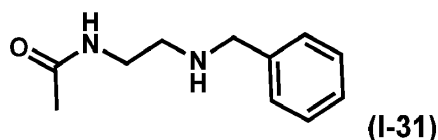


Se añadió HATU (84 mg, 0,22 mmol) a una mezcla de ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-5) (50 mg, 0,20 mmol), *N,N*-diisopropilamina (80  $\mu$ L, 0,44 mmol) y DMF (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió la amina (64 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y EtOAc (10 mL), las fases se separaron y la fase de H<sub>2</sub>O se lavó con EtOAc (x2, 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 mL), salmuera (10 mL) y a continuación se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Después de eliminar el disolvente, el material crudo se purificó mediante cromatografía (carga sólida, gel de sílice, un 0-60% de EtOAc/hexanos) para obtener 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoato de metilo como un sólido blanco.

Se añadió hidróxido de potasio (1,0 M en H<sub>2</sub>O, 1,0 mL, 1,0 mmol) a una solución del 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoato de metilo (101 mg, 0,2 mmol) en THF (4,0 mL) y MeOH (1,0 mL) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente (aspirador), el residuo crudo se diluyó con agua (10 mL) y la solución se acidificó con ácido acético (hasta pH ~5) lo que dio como resultado un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), y se secó durante toda la noche en alto vacío para obtener ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico I-30. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,01 (m, 9H), 5,51 - 5,23 (m, 3H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 3H), 4,13 - 3,98 (m, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

### Intermedio 31

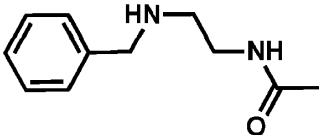
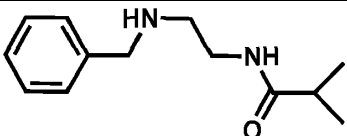
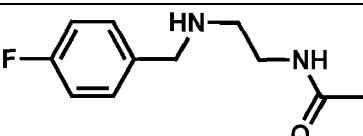
#### *N*-(2-(Bencilamino)etil)acetamida (I-31)



A un recipiente de reacción de 250 mL se añadió *N*-acetiletildiamina (500 mg, 4,90 mmol), MeOH (16,3 mL) y AcOH (4,20 mL). A la solución resultante se añadió a continuación benzaldehído (780 mg, 7,35 mmol) y después de aproximadamente 15 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,19 g, 24,5 mmol) en porciones a lo largo de 60 minutos. Después de 5 horas la reacción se trató con HCl 1 N (aprox. 1 mL) para ajustar el pH de la reacción a aproximadamente 6. La reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua (100 mL). El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se recristalizó a continuación en la menor cantidad de acetato de etilo (4 mL) para generar I-31 como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,17 (m, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,43 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,41 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+H)<sup>+</sup>, 192,1.

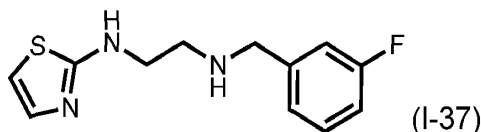
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio I-31 utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-32		MS ( <i>m/z</i> ) ( <i>M</i> +H) <sup>+</sup> , 211,1.
I-33		MS ( <i>m/z</i> ) ( <i>M</i> +H) <sup>+</sup> , 211,1.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-34		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,17 (m, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,43 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,41 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H). MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 193,1.
I-35		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 221,1.
I-36		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 211,1.

**Intermedio 37****N1-(3-Fluorobencil)-N2-(tiazol-2-il)etano-1,2-diamina (I-37)**

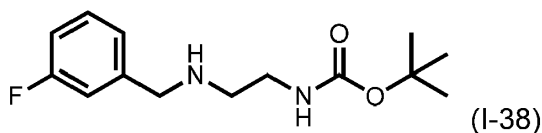
5



10 A un recipiente de reacción de 100 mL se añadió *N*-acetiltildiamina (508 mg, 2,02 mmol), MeOH (5,8 mL) y AcOH (0,50 mL). A la solución resultante se añadió a continuación 3-fluorobenzaldehído (600 mg, 4,83 mmol) y después de aproximadamente 15 minutos se añadió cianoborohidruro de sodio (1,00 g, 16,1 mmol) en porciones a lo largo de 60 minutos. Después de 2 horas la reacción se trató con HCl 1 N (aprox. 1 mL) para ajustar el pH de la reacción a aproximadamente 6. La reacción se filtró a continuación utilizando MeOH (5 mL) como movilizador para eliminar cualquier particulado, a continuación se concentró parcialmente y se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa utilizando un gradiente de un 10 a un 30% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). El eluyente con el producto resultante se liofilizó a sequedad para obtener **I-37**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H). MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 252,1.

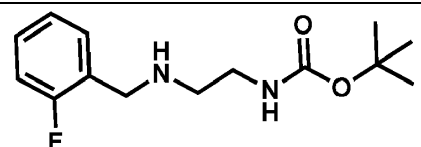
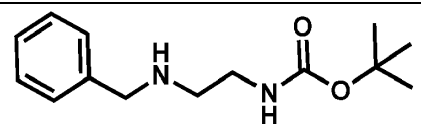
**Intermedio 38**

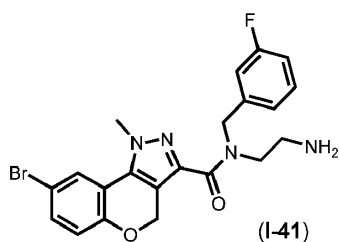
20

**(2-((3-Fluorobencil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (I-38)**

25 A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo comercial (159 mg, 1,00 mmol), MeOH (9,5 mL) y AcOH (0,50 mL). A la solución resultante se añadió a continuación 3-fluorobenzaldehído (250 mg, 2,00 mmol) y después de aproximadamente 10 minutos se añadió cianoborohidruro de sodio (250 mg, 2,00 mmol) en porciones a lo largo de 15 minutos. Después de 8 h, la reacción se concentró parcialmente hasta un volumen de 5 mL y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa utilizando un gradiente de 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). El eluyente con el producto resultante se liofilizó a sequedad para obtener **I-38**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetonitrilo- $\text{D}_3$ )  $\delta$  7,31-7,29 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,48 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,49 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 269,1.

35 Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos descritos para la síntesis del intermedio **I-38** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-39		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 269,1.
I-40		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 251,1.

**Intermedio 41*****N*-(2-Aminoetil)-8-bromo-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (I-41)**

5

10

15

20

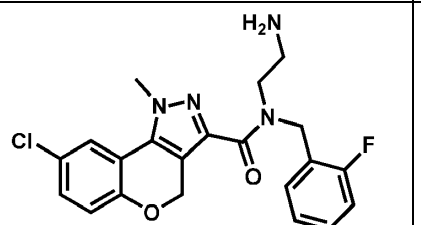
A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió el ácido carboxílico **I-6** (31 mg, 0,10 mmol), 2 mL de THF y *N*-metilmorfolina (0,1 mL, 0,69 mmol). Esta suspensión se agitó hasta una disolución total. A continuación, se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (35 mg, 0,20 mmol) y esta solución se agitó durante 20 minutos a 50 °C hasta que se formó un precipitado ligero blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación vigorosa para garantizar que todos los sólidos se mezclaran bien. A continuación, se añadió (2-((3-fluorobencil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (**I-38**) (51 mg, 0,190 mmol), la reacción se agitó durante 10 minutos a 50 °C y después se diluyó con MeOH (1 mL) y se enfrió hasta TA. En este momento, la mezcla de reacción se filtró y el eluyente se sometió directamente a cromatografía de fase inversa utilizando una columna C-18 con un gradiente de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). Las fracciones deseadas se liofilizaron a sequedad, se diluyeron en MeOH y a continuación se logró la eliminación de cualquier ácido residual utilizando un cartucho de intercambio de iones SPE-carbonato (Agilent Technologies, PL-HCO3MP SPE 200 mg de tamaño de cargador) con MeOH como movilizador (5 mL). Después de la concentración a sequedad al vacío, se generó el intermedio protegido con BOC, (2-(8-bromo-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,06 - 6,88 (m, 3H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 5,44-5,12 (m, 2H), 4,88-4,62 (m, 2H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,50 - 3,03 (m, 4H), 1,52 - 1,37 (m, 9H), mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 559,1/561,1 (Patrón de Br).

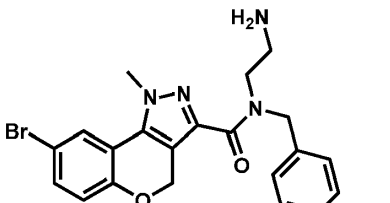
25

30

Al intermedio, (2-(8-bromo-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo, (34 mg, 0,061 mmol) se añadió TFA puro (1 mL) y se calentó hasta 50 °C durante 10 min, a continuación se diluyó con MeOH (1 mL) y se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 12 h para obtener **I-41**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,21 (m, 4H), 6,98 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,48 (aparente d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,72 -3,41 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 459,0/461,0 (Patrón de Br).

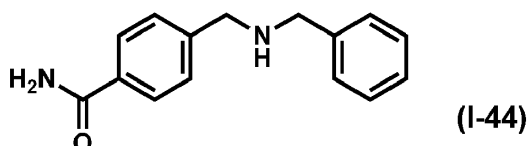
Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos descritos para la síntesis del intermedio **I-41** utilizando los agentes apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-42		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 415,0/417,0 (Patrón de Cl).

I-43		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 441,0/443,0 (Patrón de Br).
------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

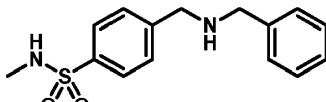
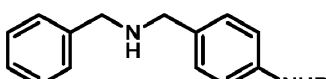
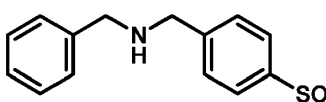
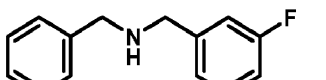
**Intermedio 44****4-((Bencilamino)metil)benzamida (I-44)**

5



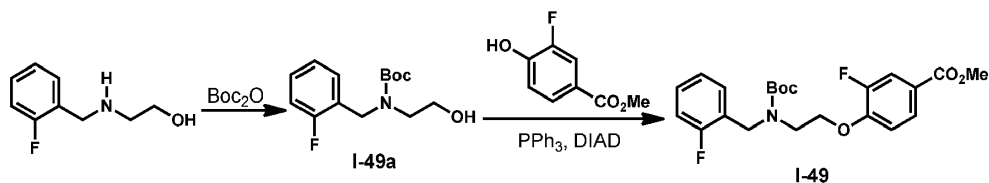
La 4-(aminometil)benzamida (280 mg, 1,87 mmol) y benzaldehído (237 mg, 2,24 mmol) se disolvieron en MeOH (10 mL) y AcOH (1,5 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con NaCNBH<sub>3</sub> (235 mg, 3,74 mmol) y se agitó durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente (aspirador) la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat., 1x). La fase acuosa se lavó con EtOAc (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) para obtener **I-44**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,24 (tt, *J* = 4,0, 7,8, 5H), 7,14 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,25 (s, 1H). ESI-MS *m/z* 241,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio **I-44** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-45		ESI-MS <i>m/z</i> 291,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-46		ESI-MS <i>m/z</i> 313,2 (M+H) <sup>+</sup>
I-47		ESI-MS <i>m/z</i> 276,0 (M+H) <sup>+</sup>
I-48		ESI-MS <i>m/z</i> 216,1 (M+H) <sup>+</sup>

**Intermedio 49****4-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)(2-fluorobencil)amino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (I-49)**

20



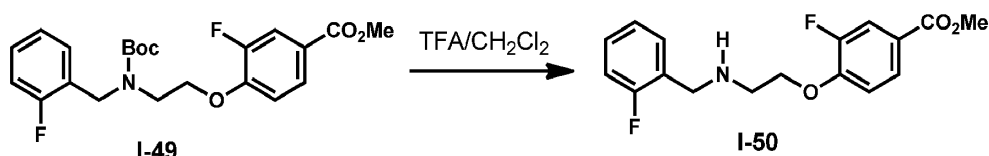
25 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (650 mg, 3,0 mmol) a una mezcla de 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (500 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (25 mL) y NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O, 9,6 mL, 9,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y, a continuación, se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y diclorometano (25 mL). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se lavó con diclorometano (2x, 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O

(1x 50 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron (aspirador). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60% de EtOAc/hexanos) para obtener 2-fluorobencil(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (**I-49a**) como un aceite.

5 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 mL, 2,1 mmol) a una mezcla de **I-49a** (265 mg, 1,0 mmol), 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (335 mg, 2,0 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (514 mg, 2,0 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente por sí sola y se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x, 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y a continuación se concentraron (aspirador). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar una mezcla inseparable de **I-49** y 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó a continuación con NaOH (x2, 1 M, 25 mL) para eliminar el 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo de la mezcla. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró (aspirador) para proporcionar el intermedio **I-49**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 - 7,55 (2H, m), 7,23 - 7,06 (2H, m), 7,00 - 6,86 (2H, m), 6,86 - 6,71 (1H, m), 4,56 - 4,45 (2H, m), 4,14 - 3,99 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,59 - 3,44 (2H, m), 1,40 - 1,25 (9H, m).

### Intermedio 50

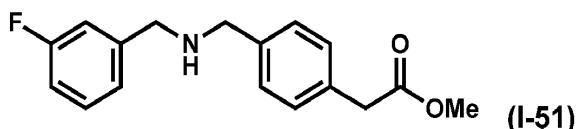
#### 3-Fluoro-4-((2-((2-fluorobencil)amino)etoxi)benzoato de metilo (**I-50**)



25 Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)(2-fluorobencil)amino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-49**) (360 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró (aspirador), se diluyó con MeOH y se neutralizó pasando la mezcla a través de un cartucho con soporte polimérico de SPE-carbonato (6 cartuchos, cada uno unidades de 100 mg). Se eliminó el disolvente (aspirador) para obtener **I-50**. ESI-LC/MS  $m/z$  322,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; t.r. = 0,981.

### Intermedio 51

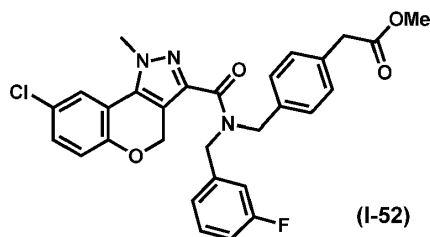
#### 2-(4-(((3-Fluorobencil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**I-51**)



35 Se disolvieron 2-(4-(aminometil)fenil)acetato de metilo comercializado (250 mg, 1,16 mmol) y 3-fluorobenzaldehído (186 mg, 1,50 mmol) en MeOH (5 mL) y AcOH (0,75 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con  $\text{NaCNBH}_3$  (147 mg, 2,32 mmol) y se agitó durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente (aspirador) la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat., 1x). La fase acuosa se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) para obtener **I-51**. ESI-MS  $m/z$  288,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### Intermedio 52

#### 2-(4-((8-Cloro-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)metil)fenil)acetato de metilo (**I-52**)

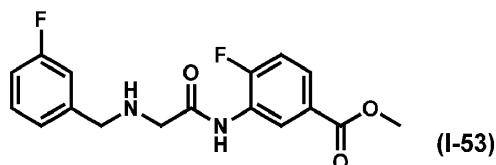




Se añadió HATU (165 mg, 0,43 mmol) a una mezcla de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (80 mg, 0,290 mmol), amina (85 mg, 0,290 mmol), diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,90 mmol) y DMF (3,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener **I-52**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,71 (t, *J* = 2,6, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 14,5, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,5, 8,7, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,2, 2H), 7,09 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 5,21 (d, *J* = 4,7, 2H), 4,54 (d, *J* = 3,1, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,1, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (d, *J* = 0,6, 3H). ESI-MS *m/z* 534,1 (M+H)+.

### Intermedio 53

#### 4-Fluoro-3-(2-((3-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-53**)



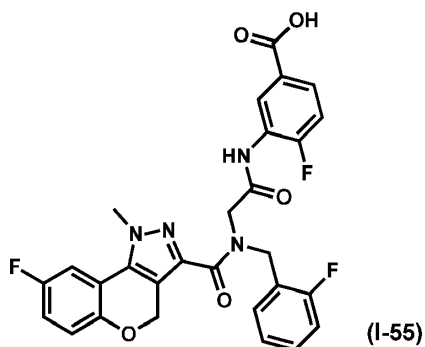
Se añadió bromuro de bromoacetilo (1,1 mL, 12,5 mmol) gota a gota a una mezcla del 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (1,85 g, 10,9 mmol) y diisopropiletilamina (2,8 mL, 16,4 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron (aspirador) para obtener un líquido marrón oscuro. LCMS mostró que la amina era el componente principal y la anilina era un componente minoritario. La mezcla se disolvió en DMF (30 mL) y se añadió carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol). A la mezcla se añadió 3-fluorobencilamina (1,4 g, 10,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (300 mL) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-60% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 2,02 g de **I-53**. <sup>1</sup>H RMN D<sub>4</sub>MeOH 400 MHz ppm: 8,80 (dd, *J*=8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,25 (aparente dt, *J*=8,3, 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 335,1 (M+H)+.

El siguiente intermedio se preparó según los procedimientos descritos para el intermedio **I-53**, utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-54</b>		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,70 (1H, s a), 9,02 (1H, dd, <i>J</i> = 2,2, 7,6 Hz), 7,80 (1H, ddd, <i>J</i> = 2,2, 5,1, 8,6 Hz), 7,34 - 7,26 (2H, m), 7,19 - 7,03 (3H, m), 3,93 - 3,88 (5H, m), 3,47 (2H, s). ESI-MS <i>m/z</i> 335,2 (M+H)+

### Intermedio 55

#### Ácido 4-fluoro-3-(2-((8-fluoro-N(2-fluorobencil)amino)acetamido)benzoico (**I-55**)

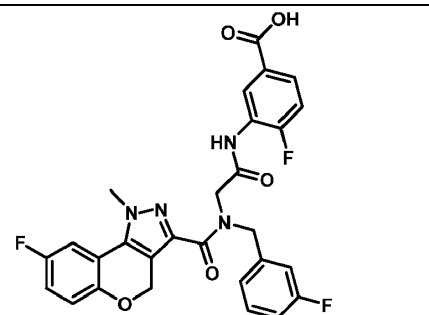


A una solución de 4-fluoro-3-(2-((2-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-54**) (2,025 g, 8,16 mmol) y HATU (3,10 g, 8,16 mmol) en DMF (30 mL), se añadieron diisopropiletilamina (5,17 mL, 29,7 mmol) y ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (2,375 g, 7,42 mmol) para obtener una solución amarillenta. La mezcla de

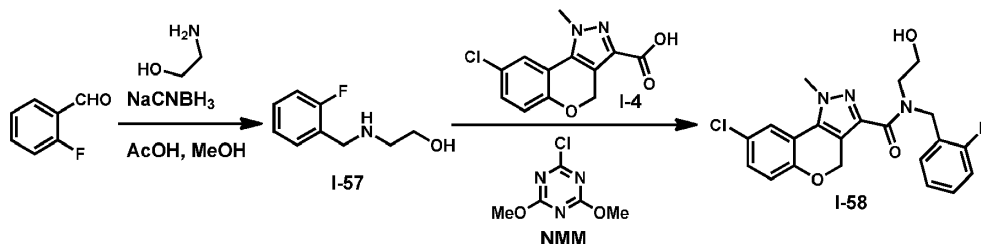
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 300 mL de hielo lo que dio como resultado un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se redisolvió a continuación en EtOAc (600 mL) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, agua, salmuera, se secó y se concentró. El sólido se purificó disgregándolo en MeOH caliente. El sólido resultante se filtró y se secó. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,14 (m, 1H), 8,79 - 8,46 (m, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 5,38 (m, 3H), 4,82 (ad, J = 41,7, 3H), 4,35 - 4,03 (m, 3H), 3,85 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.

El éster resultante (2,8 g, 4,96 mmol) se disolvió en THF-MeOH 4:1 (100mL) y se trató con KOH 1 N (20 mL). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 2 h lo que dio como resultado una solución transparente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. LCMS mostró que la reacción había finalizado. El disolvente orgánico se eliminó al vacío lo que dio como resultado una suspensión blanca. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 mL) y el pH se ajustó a ~5 con AcOH. El sólido blanco se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante 24 h. El producto de tipo ácido carboxílico se pudo purificar adicionalmente agitando en una solución de MeOH-agua 8:2 (200 mL) a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración al vacío para obtener **I-55**. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,06-10,01 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,40-5,37 (m, 3H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,24-4,12 (m, 4H); Mezcla de rotámeros; MS (m/z) (M+H)<sup>+</sup>, 551,1.

El siguiente compuesto se preparó según el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio I-55** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-56</b>		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,89 - 9,76 (m, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 1H), 8,16 - 7,80 (m, 4H), 7,72 - 6,96 (m, 11H), 5,44 - 5,27 (m, 3H), 4,80 - 4,70 (m, 3H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 3,15 - 2,97 (m, 2H), 1,83 - 1,44 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup> , 551,3.

### Intermedios 57 y 58



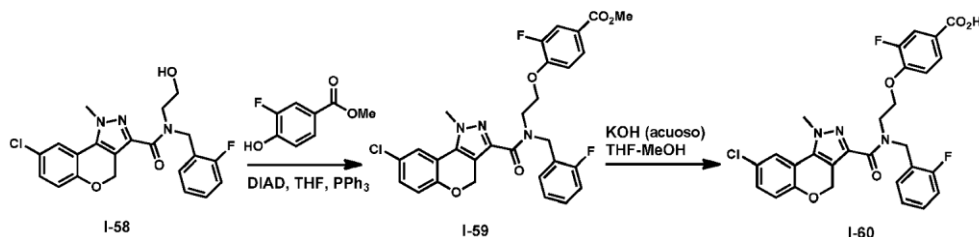
A un recipiente de reacción de 250 mL se añadieron los reactivos en el siguiente orden: etanolamina (2,44 g, 40,0 mmol), AcOH (8 mL), MeOH (60 mL) y 2-fluorobenzaldehído (2,48 g, 20,0 mmol). Después de 30 min, se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (1,24 g, 20,0 mmol) a lo largo de 30 min. La reacción se agitó 1 h y a continuación se concentró parcialmente (al vacío) antes de una purificación directa mediante cromatografía de fase inversa (de un 5 a un 15%, agua-ACN) que se modifica con ácido acético (0,05%) para generar tras el secado el 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (**I-57**) deseado como un semisólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,61 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,21 (aparente t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (aparente t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 6,2 Hz, 1H), MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 170,1.

Los reactivos se añadieron a un recipiente de reacción de 100 mL en el siguiente orden: ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-4) (528 mg, 2,00 mmol, THF (10 mL) y N-metilmorfolina (0,72 mL, 5,0 mmol). Esto se agitó hasta una disolución total. A continuación, se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (385 mg, 2,20 mmol) y esta solución se agitó durante 20 minutos a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación rápida para garantizar que todos los sólidos se mezclaran bien. A continuación, se añadió 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (I-57) (400 mg, 2,37 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 50 °C, a continuación se diluyó con 5 mL de MeOH, a continuación se purificó mediante cromatografía de fase inversa (de un 30 a un 80%, agua/ACN) que se modifica con ácido acético (0,05%) y se recrystalizó posteriormente en MeOH/agua 1:3 (10 mL) para generar un polvo blanco (**I-58**), 574 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,38-7,28(m, 5H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 3H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,20(s, 3H), 3,93 (t, J = 6,2 Hz, 1H)

3,63 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,55 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,41 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H); mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 416,1/418,1 (patrón isotópico de cloro).

### Intermedios 59 y 60

5



10

15

20

A 8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-*N*-(2-hidroxietyl)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (**I-58**) (186 mg, 0,448 mmol) se añadió THF (7 mL) y 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (150,1 mg, 0,882 mmol), trifenilfosfina sólida (236 mg, 0,90 mmol), la solución resultante enfriada hasta 0 °C, y en último lugar DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) gota a gota (0,20 mL, Aldrich™ lote comercial con un contenido de un 95% peso/peso, 196 mg, 0,96 mmol). La temperatura interna de la reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min, después se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente por sí sola a lo largo de 20 minutos. Después de una hora entera a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con THF (5 mL), se filtró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (de un 40 a un 90%, agua/ACN) que se modifica con TFA (0,05%). Todas las fracciones se redujeron a sequedad al vacío y se sometieron a un evento para liberar bases utilizando carbonato inmovilizado en un polímero (cartucho SPE-CO3H Varian, carga nominal de 0,90 con MeOH como movilizante, 10 mL) para obtener un polvo blanquecino (**I-59**) que representa el ester metílico intermedio. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,78-7,69 (m, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,42-7,38(m, 3H), 7,18 (aparente dt,  $J = 12,3, 8,0$  Hz, 3H), 7,04 (aparente d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 2H), 5,29 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H) 3,73 (s, 3H); mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 568,2/570,2 (Patrón isotópico de cloro).

25

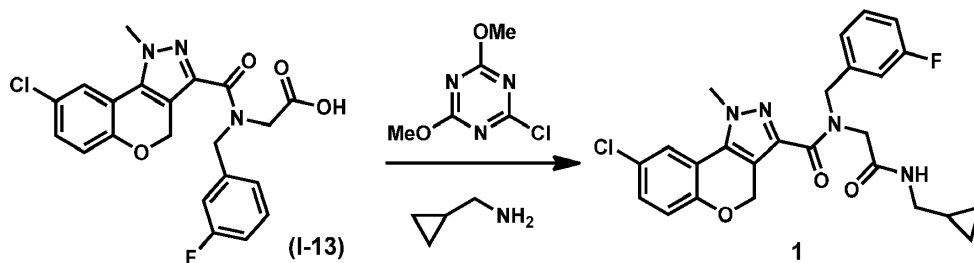
30

El éster, 4-(2-(8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-59**), generado en el paso previo se disolvió a continuación en THF (10 mL), MeOH (2 mL) y KOH 1,0 M (2 mL, 2,0 mmol). La solución homogénea resultante se calentó hasta 60 °C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con 0,12 mL de AcOH (2 mmol, hasta pH-5 utilizando un papel indicador con tiras con 4 colores Whatman para controlar). La reacción se diluyó a continuación con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con agua (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se rotavaporaron a sequedad y se permitió que precipitaran en MeOH/agua (10 mL, 9:1) para obtener el ácido correspondiente (**I-60**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,51 (s a, 1H), 7,89-7,19 (m, 9H), 7,07 (dd,  $J = 1,7, 8,7$  Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 3H), 4,85 (s a, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1H); mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 554,1/556,1 (Patrón isotópico de cloro).

### Ejemplo 1

35

#### **8-Cloro-*N*-(2-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (1)**



40

45

A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió el ácido **I-13** (27 mg, 0,10 mmol), 1 mL de THF y 0,1 mL de *N*-metilmorfolina (0,69 mmol). La suspensión se agitó hasta una disolución total. A continuación, se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (27 mg, 0,15 mmol) y esta solución se agitó durante 20 minutos a 50 °C hasta que se formó un precipitado ligero blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación vigorosa para garantizar que todos los sólidos se mezclaran bien. A continuación, se añadió ciclopropilmetanamina (comercializada por TCI internacional, 0,20 mmol), y la reacción se agitó durante 10 minutos a 50 °C a lo que siguió dilución con MeOH (1 mL) y enfriamiento hasta TA. En este momento, la mezcla de reacción se filtró y el eluyente se sometió directamente a cromatografía de fase inversa utilizando una columna C-18 con un gradiente de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de TFA). Las fracciones deseadas se liofilizaron a sequedad, se diluyeron en MeOH y el producto deseado final (**1**) se generó

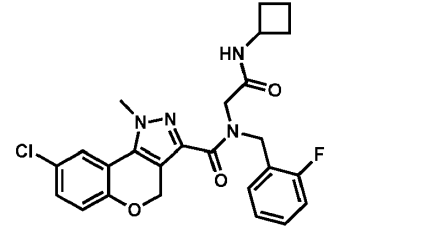
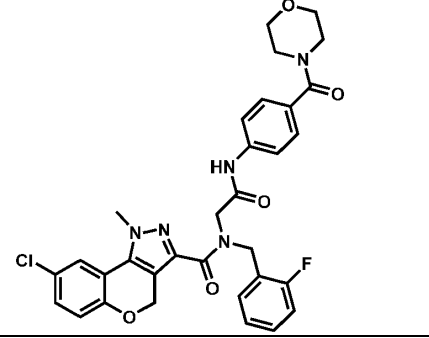
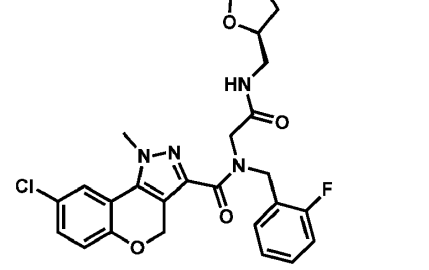
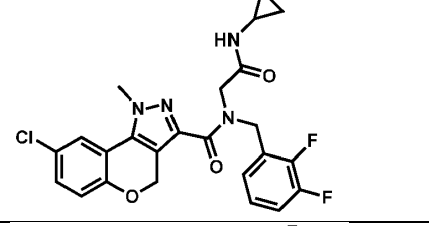
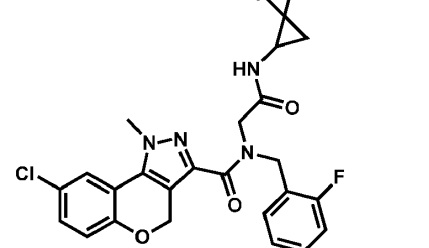
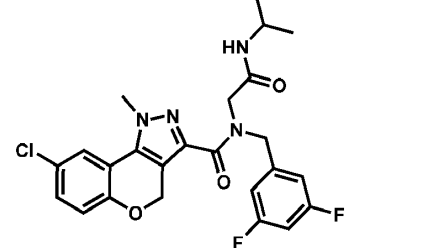
5 como la base libre utilizando un cartucho de intercambio de iones SPE-carbonato (Agilent Technologies, PL-HCO3MP SPE 200 mg de tamaño de cargador) con MeOH como movilizador (5 mL).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,34 - 7,30 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,76 - 6,68 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 2H), 5,12-5,02 (m, 2H), 4,56 - 4,28 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 3H), 2,96-2,91 (m, 2H), 0,81-0,80 (m, 1H), 0,31-0,28 (m, 2H), 0,04-0,01 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 483,1/485,2 patrón de cloro.

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
2		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 525,2/527,2 patrón de cloro.
3		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ 7,24 - 7,03 (m, 3H), 7,00 - 6,78 (m, 4H), 6,52 (s a, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 2H), 5,18 - 5,09 (m, 2H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,32-0,28 (m, 2H), 0,01- neg. 0,03 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 483,1/485,2 patrón de cloro. Análisis elemental: (C:H:N) detectado 60,65, 5,14, 11,16; predicho para 0,5 mol de hidrato con agua ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_{3,5}$ calc.): 61,04, 5,12, 11,39.
4		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 525,1/527,1 patrón de cloro.
5		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ) $\delta$ 8,09-7,98 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,22-7,06 (m, 2H), 5,46 - 5,19 (m, 2H), 4,75-4,58 (m, 2H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,21 - 3,88 (m, 3H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 0,88 - 0,78 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), 0,18 - 0,09 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 501,1/503,2 patrón de cloro.
6		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 501,1/503,2 patrón de cloro.

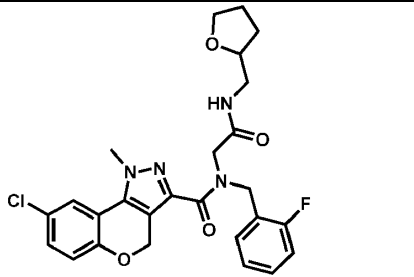
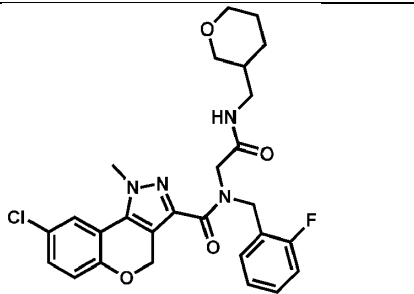
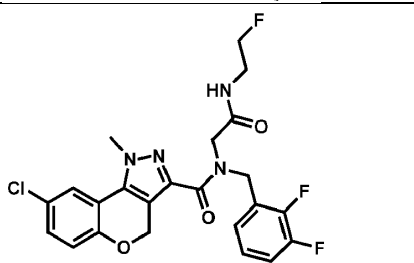
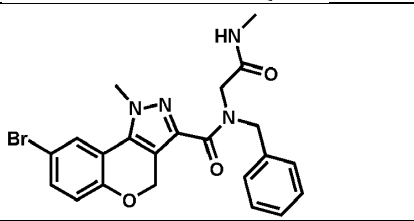
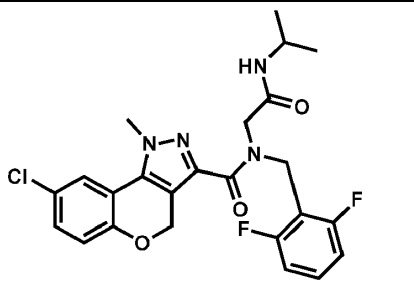
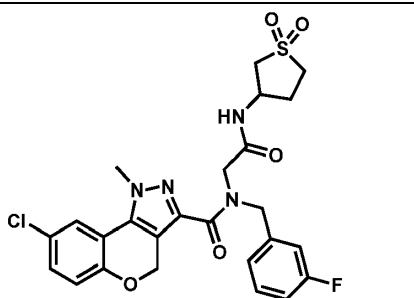
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
7		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 513,1/515,1 patrón de cloro.
8		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,00 (m, 5H), 6,69 (aparente d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 4H), 4,68 - 4,42 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,38-0,31 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 469,1/471,1 patrón de cloro.
9		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,04 (m, 4H), 5,40 - 5,32 (m, 3H), 4,76 - 4,22 (m, 5H), 4,18 (s, 3H), 3,92 - 3,50 (m, 2H). MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 475,1.1/477,1 patrón de cloro.
10		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 505,1/507,3 patrón de cloro.
11		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 475,1.1/477,1 patrón de cloro.
12		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 483,1.1/485,0 patrón de cloro.

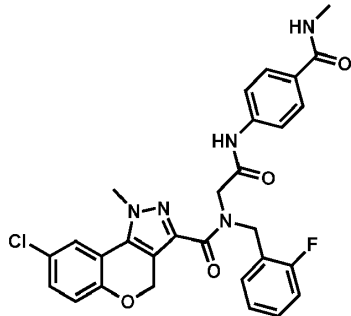
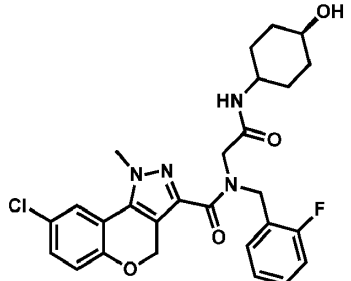
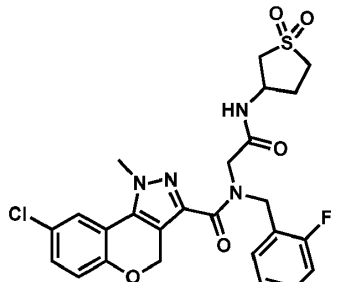
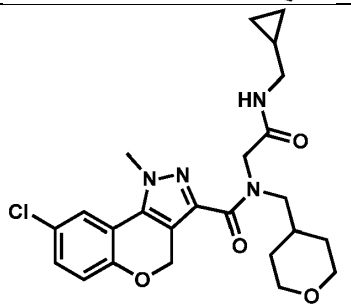
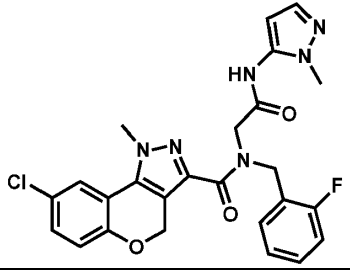
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
13		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 533,0/535,0 patrón de bromo.
14		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 485,3/487,2 patrón de cloro.
15		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 4H), 7,09 - 6,88 (m, 2H), 5,62-5,40 (m, 2H), 4,78 - 4,42 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,08 (aparente d, J=7,6 Hz, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 471,1/473,1 patrón de cloro.
16		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 533,1/535,0 patrón de cloro.
17		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (aparente d, J=7,9 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 3H), 4,68 - 4,46 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 3H), 3,08-3,02 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 457,1/459,0 patrón de cloro.
18		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 497,1/499,0 patrón de cloro.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
19		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 483,1/485,1 patrón de cloro.
20		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 618,1/620,1 patrón de cloro.
21		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 3H), 4,73 - 4,52 (m, 3H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,94-3,58 (m, 3H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,92-1,42 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 513,1/515,1 patrón de cloro.
22		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 487,2/489,2 patrón de cloro.
23		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,48 - 8,44 (m, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 3H), 7,20 - 7,18 (m, 2H), 7,06 - 7,18 (m, 1H), 5,40 - 5,32 (m, 3H), 4,67 - 4,61 (m, 3H), 4,12-3,98 (m, 3H), 2,18-1,90 (m, 1H), 1,50-1,25 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 505,1/507,0 patrón de cloro.
24		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 489,1/491,2 patrón de cloro.

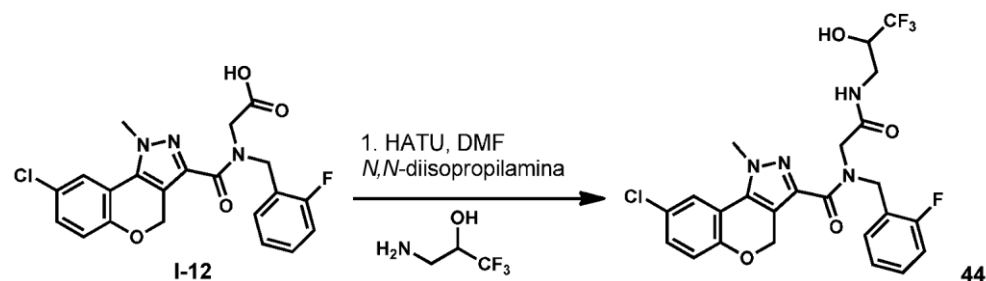
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
25		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 497,0/499,0 patrón de bromo.
26		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,34 (aparente d, J=8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,50 - 5,30 (m, 3H), 4,67 - 4,51 (m, 3H), 4,22-3,93 (m, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,54 (aparente d, J=12,0 Hz, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 489,1/491,1 patrón de cloro.
27		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 469,1/471,1 patrón de cloro.
28		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 515,2/517,1 patrón de bromo.
29		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,82-7,79 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (aparente d, J=8,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 3H), 4,67 - 4,48 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 471,0/473,0 patrón de cloro.
30		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,71-7,70 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,05 (aparente dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 3H), 4,76 - 4,44 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 3H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 1,27 -1,18 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 471,0/473,0 patrón de cloro.



Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
31		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 513,1/515,2 patrón de cloro.
32		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 527,1/529,2 patrón de cloro.
33		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 493,0/495,1 patrón de cloro.
34		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 469,0/471,0 patrón de bromo.
35		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,81-7,67 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 3H), 5,43 - 5,35 (m, 2H), 4,69 - 4,49 (m, 3H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 1,07 -1,00 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 489,1/491,1 patrón de cloro.
36		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,42-8,36 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,42- 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,04 (m, 4H), 5,43 - 5,18 (m, 3H), 4,72 - 4,42 (m, 3H), 4,16 - 4,10 (m, 3H), 3,91 (aparente c, J= 12,8 Hz, 1H), 3,18 -3,07 (m, 2H), 2,97 -2,84 (m, 2H), 2,39 -2,27 (m, 1H), 2,16 -1,99 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 547,1/549,1 patrón de cloro.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
37		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 562,1/564,1 patrón de cloro.
38		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,76 (aparente t, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (aparente d, J=2,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (aparente d, J=8,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,22 (m, 3H), 4,66 - 4,48 (m, 3H), 4,14-4,10 (m, 4H), 3,89 - 3,87 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 4H). 1,18 - 1,15 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 527,2/529,2 patrón de cloro.
39		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 547,1/549,1 patrón de cloro.
40		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,38 - 7,30 (m, 2H), 5,46 - 5,28 (m, 2H), 4,58 - 4,56 (m, 1H), 4,20 - 3,90 (m, 4H), 3,86 - 3,72 (m, 3H), 3,28 - 2,92 (m, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 0,89 - 0,90 (m, 1H), 0,41 - 0,34 (m, 2H), 0,17 - 0,06 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 473,2/475,2 patrón de cloro.
41		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 509,1/511,0 patrón de cloro.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
42		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 489,0/491,1 patrón de cloro.
43		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,11-8,07 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,73- 7,69 (m, 1H), 7,44 - 7,09 (m, 9H), 7,03 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 3H), 4,62 - 4,55 (m, 3H), 4,21 - 4,14 (m, 3H), 1,55 - 1,50 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 547,1/549,1 patrón de cloro.

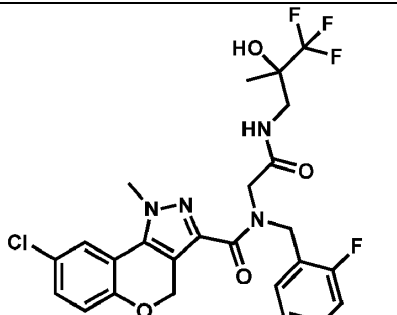
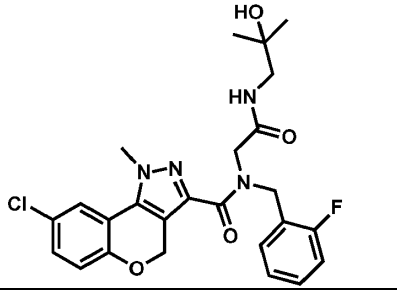
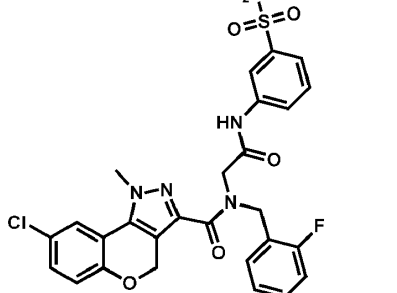
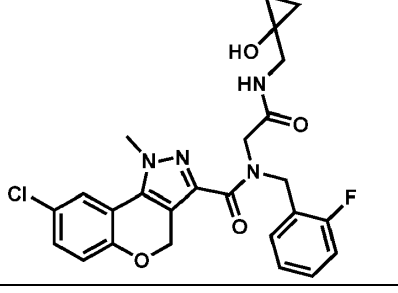
**Ejemplo 44****8-Cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-*N*-(2-oxo-2-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino)etil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (44)**

10 Una mezcla de ácido 2-(8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acético (100 mg, 0,233 mmol) (**I-12**), DIEA (60,13 mg, 0,466 mmol) y HATU (106,5 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a t.a. durante 10 minutos y después se añadió la sal de HCl y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (46,3 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos. La reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (10 mL, dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un crudo que se añadió a 1 mL de MeOH y se sonicó durante 2 minutos. El sólido precipitó y se recogió para obtener 8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-*N*-(2-oxo-2-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino)etil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (**44**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 5,66 - 5,34 (m, 3H), 4,98 - 4,78 (m, 1H), 4,69 - 4,36 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 1H), 3,47 - 3,27 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 541,1.

15

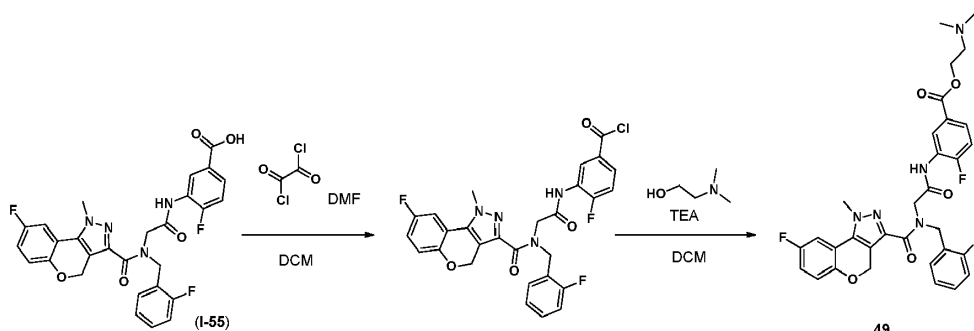
20

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 44** utilizando los reactivos apropiados. Se obtuvieron muestras de pureza elevada utilizando cromatografía C-18 de fase inversa usando como disolventes agua-acetonitrilo (modificados con un 0,05% de ácido acético).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
45		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,20 - 8,01 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 3H), 4,78 - 4,54 (m, 3H), 4,20 - 4,10 (m, 3H), 3,56 - 3,42 (m, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 1,25 - 1,09 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 555,1.
46		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroformo- $d$ ) $\delta$ 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,93 - 6,64 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,73 (d, $J=134,1$ Hz, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,11 (s, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 1,20 (s, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 501,1.
47		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 584,9.
48		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroformo- $d$ ) $\delta$ 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,63 (m, 1H), 5,54 - 5,48 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 2H), 0,61 - 0,53 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 499,1.

**Ejemplo 49****4-Fluoro-3-(2-(8-fluoro-N(2-fluorobenzil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo (49)**

5



49

Una suspensión de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (**I-55**) (250 mg, 0,45 mmol) en DCM anhidro (4 mL) y enfriada en un baño de hielo, se trató con cloruro de oxalilo (50  $\mu$ L, 0,59 mmol) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y a continuación se evaporó el disolvente y exceso de cloruro de oxalilo para proporcionar el cloruro de 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoílo deseado.

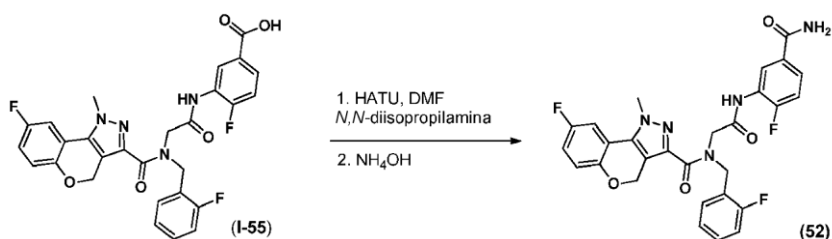
Una solución de cloruro de 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoílo (0,225 mmol) en DCM (3 mL) se añadió gota a gota a una solución de trietilamina (33  $\mu$ L, 0,23 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (29,5 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en  $\text{SiO}_2$  ISCO utilizando un sistema disolvente de DCM: ACN: MeOH:  $\text{NH}_4$  acuoso con la siguiente relación: 8: 1,5: 0,3: 0,2 para proporcionar el éster del título (**49**) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,18 - 10,02 (m, 1H), 8,69 - 8,49 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 5,46 - 5,29 (m, 3H), 4,90 - 4,73 (m, 3H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 622,1.

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 49** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
50		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 622,1
51		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 10,14 - 10,02 (m, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,01 (m, 6H), 5,43 - 5,30 (m, 3H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 4,33 - 4,09 (m, 6H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 6H), 1,89 - 1,78 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 636,1.

### Ejemplo 52

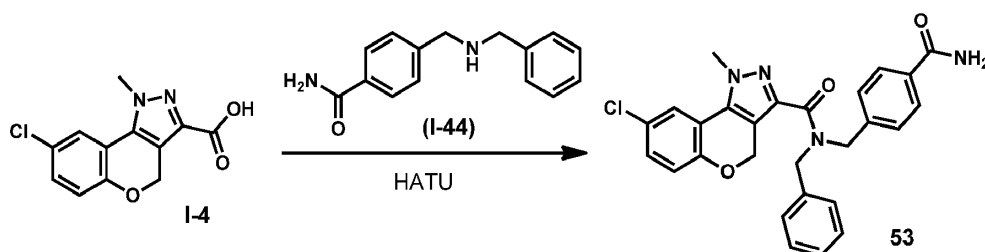
***N*-(2-((5-Carbamoil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-8-fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (52)**



Se añadió HATU (25 mg, 0,07 mmol) a una mezcla del ácido (**I-55**) (32 mg, 0,06 mmol), DIEA (0,023 mL, 0,13 mmol) y DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (1x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron (aspirador). El producto se purificó mediante cromatografía (fase inversa, 30-90% de ACN/H<sub>2</sub>O modificados con TFA). Después se eliminó el disolvente, el material se neutralizó lavando con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) para obtener el producto (**52**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,07 - 9,95 (m, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 5,46 - 5,32 (m, 3H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 4,28 - 4,06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 550,2.

### Ejemplo 53

#### 15 **N-bencil-N-(4-carbamoilbencil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (53)**

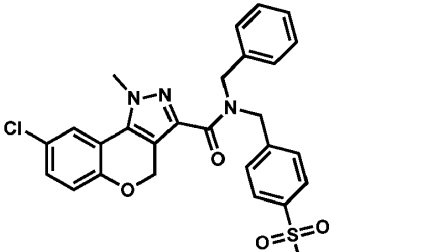
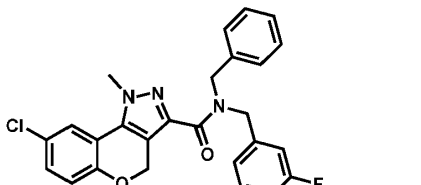


Se añadió HATU (63 mg, 0,165 mmol) a una mezcla del ácido carboxílico (**I-4**) (35 mg, 0,132 mmol), amina (**I-44**) (32 mg, 0,132 mmol), diisopropiltilamina (0,070 mL, 1,13 mmol) y DMF (1,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener (**53**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 2,5, 5,2, 1H), 7,31 (m, 9H), 7,07 (d, *J* = 8,6, 1H), 5,45 (d, *J* = 4,3, 2H), 5,23 (d, *J* = 6,4, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,9, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,8, 3H); ESI-MS *m/z* 487,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

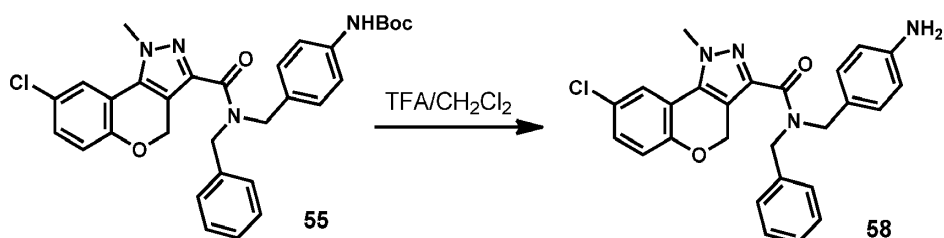
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 53** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
54		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 537,2/539,2 patrón de cloro.
55		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 (m, 8H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 8,4, 12,3, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,10 (d, <i>J</i> = 24,9, 2H), 4,47 (d, <i>J</i> = 25,1, 2H), 4,14 (d, <i>J</i> = 9,9, 3H), 1,47 (s, 9H) Mezcla de rotámeros; MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 559,3/561,3 patrón de cloro.

56		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,82 (dd, $J = 8,4, 9,9$ , 2H), 7,64 (dd, $J = 2,5, 8,5$ , 1H), 7,45 (dd, $J = 8,4, 19,4$ , 2H), 7,33 - 7,16 (m, 6H), 6,99 (dd, $J = 1,2, 8,8$ , 1H), 5,37 (d, $J = 8,4$ , 2H), 5,22 (d, $J = 13,4$ , 2H), 4,54 (d, $J = 18,7$ , 2H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (s, 3H); mezcla de rotámeros MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 522,2/524,2 patrón de cloro.
57		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 462,1/464,1 patrón de cloro.

**Ejemplo 58****N-(4-Aminobencil)-N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (58)**

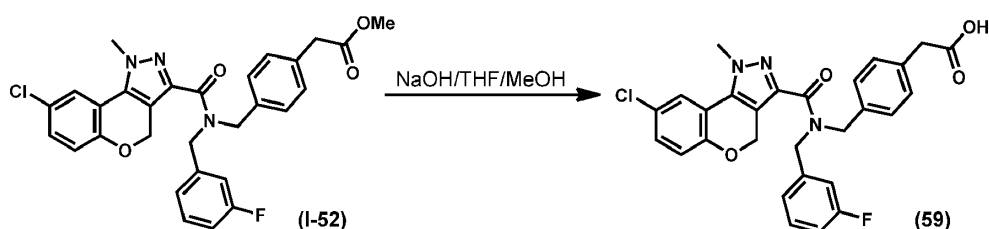
5



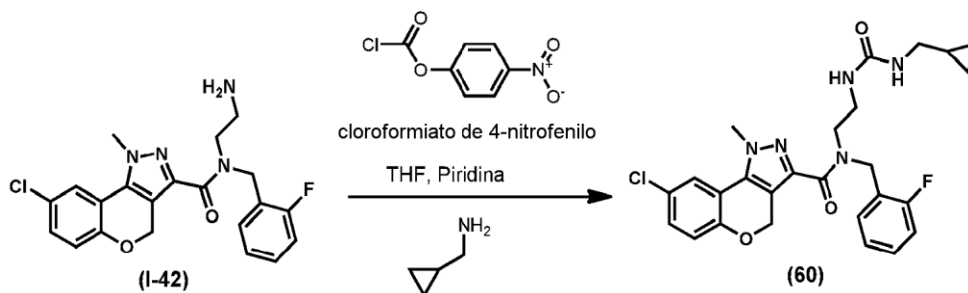
Se añadió TFA (1,5 mL) a una solución de (4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)methyl)fenil)carbamato de *tert*-butilo (**55**) (150 mg, 0,27 mmol) y diclorometano (5,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. LCMS mostró que la reacción había finalizado. El disolvente se eliminó. El residuo crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio. La solución orgánica se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para obtener la anilina (**58**) pura. No fue necesaria una purificación adicional.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (dd,  $J = 2,4, 6,2$ , 1H), 7,30 - 7,13 (m, 6H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2, 1,5$ H), 6,87 (dd,  $J = 1,6, 8,7$ , 1H), 6,67 (dd,  $J = 5,5, 8,2$ , 1,5H), 5,46 (s,  $J = 2,9$ , 2H), 5,03 (d,  $J = 36,4$ , 2H), 4,46 (d,  $J = 33,6$ , 2H), 4,00 (d,  $J = 12,1$ , 3H). ESI-MS  $m/z$  459,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 59**

20

**Ácido 2-(4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)methyl)fenil)acético (59)**

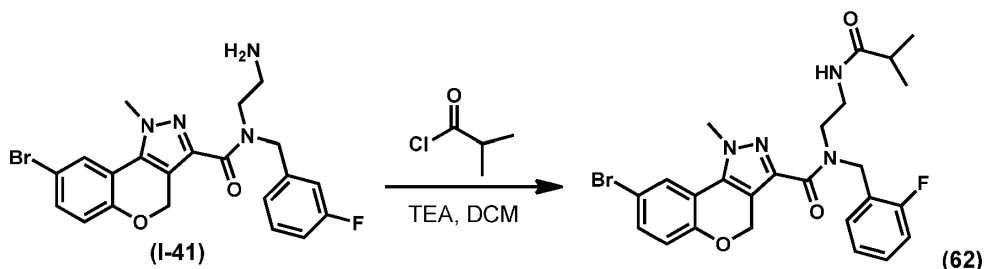
Se añadió una solución de hidróxido de sodio a una solución de 2-(4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)methyl)fenil)acetato de metilo (**I-52**), THF y metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó y se obtuvo una suspensión espesa del material crudo en agua. La mezcla se acidificó con ácido acético. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración al vacío para obtener (**59**).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,71 (t,  $J = 2,5$ , 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,9, 14,6$ , 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,17 - 7,01 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 5,20 (d,  $J = 7,9$ , 2H), 4,53 (d,  $J = 3,0$ , 2H), 4,14 (t,  $J = 8,9$ , 3H), 3,52 (s, 2H); mezcla de rotámeros; MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 520,2/522,2 patrón de cloro.

**Ejemplo 60****8-Cloro-*N*-(2-(3-(ciclopropilmetil)ureido)etil)-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (60)**

A un recipiente de reacción de 20 mL se añadió *N*-(2-aminoetil)-8-cloro-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (**I-42**, 42 mg, 0,1 mmol) y THF (4 mL), seguidos por piridina (0,150 mL) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a TA y se formó un precipitado gomoso blanco en este tiempo. Este material se trató a continuación con ciclopropilmetanamina (71 mg, 1,0 mmol, 10 eq) disuelta en DMF (1,5 mL). El sólido gomoso se disolvió rápidamente y la solución resultante se calentó hasta 70 °C durante 1 hora hasta una conversión total en el producto, a lo que siguió el enfriamiento y purificación directa mediante cromatografía de fase inversa C-18 utilizando de un 10 a un 60% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). Las fracciones deseadas se liofilizaron a sequedad para obtener (**60**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,38 - 7,10 (m, 4H), 7,02 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,08 - 5,92 (m, 2H), 5,48 - 5,33 (m, 3H), 4,78 - 4,75 (m, 1H), 4,23 - 4,02 (m, 3H), 3,98 - 3,71 (m, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 0,81 - 0,79 (m, 1H), 0,42 - 0,37 (m, 2H), 0,08 - 0,05 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 512,1/514,1 patrón de cloro.

20 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 60** utilizando los reactivos apropiados.

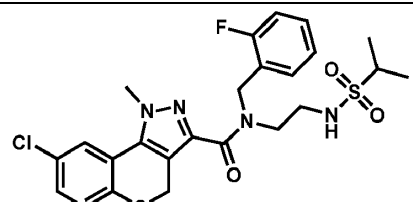
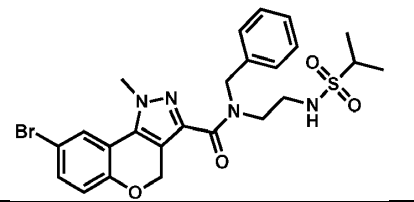
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>61</b>		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 500,1/502,1 patrón de cloro

**Ejemplo 62****8-Bromo-*N*-(3-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (62)**

A un recipiente de reacción de 20 mL se añadió *N*-(2-aminoetil)-8-bromo-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida (**I-41**, 8,0 mg, 0,017 mmol) y diclorometano (1 mL), seguidos por trietilamina (TEA, 0,10 mL, 0,07 mmol) y después finalmente el electrófilo cloruro de isobutirilo (11 mg, 0,10 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con MeOH (0,50 mL) y a continuación se sometió directamente a purificación mediante cromatografía de fase inversa C-18 utilizando de un 20 a un 100% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). Las fracciones deseadas se liofilizaron a sequedad para obtener (**62**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,01 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,53 - 5,31 (m, 2H), 4,89 - 4,63 (m, 2H), 4,32 - m, 3H), 4,04 (aparente t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,37 (m, 3H), 2,42-2,40 (m, 1H), 1,27 - 0,82 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (M+H)<sup>+</sup>, 529,0/531,0 patrón de bromo.



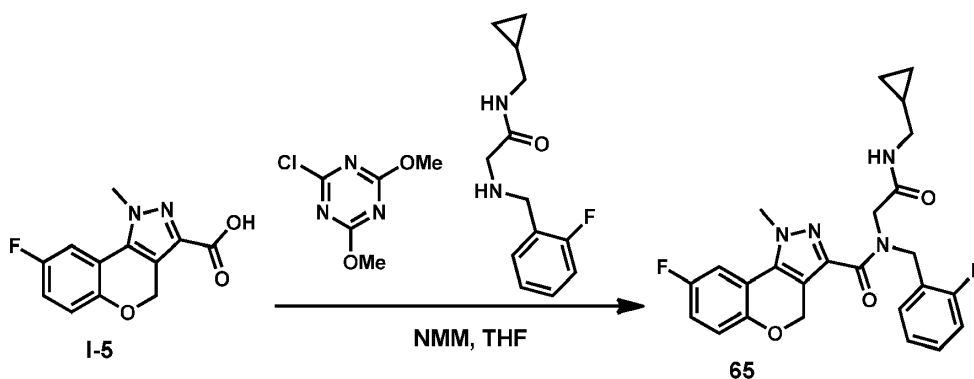
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 62** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
63		MS ( $m/z$ ) (M+H) <sup>+</sup> , 521,1/523,1 patrón de cloro.
64		MS ( $m/z$ ) (M+H) <sup>+</sup> , 547,0/549,0 patrón de bromo.

### Ejemplo 65

5

**N-(2-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)-8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (65)**



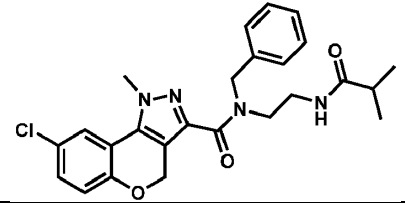
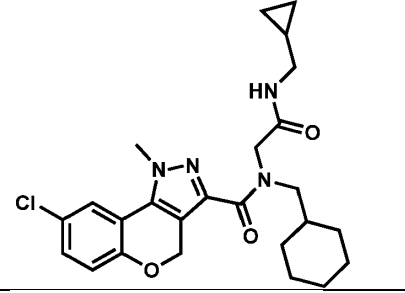
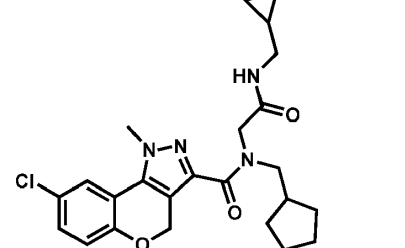
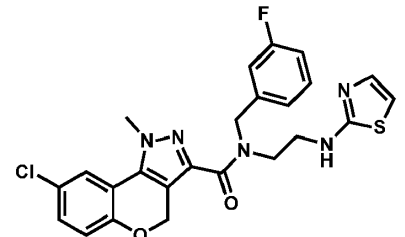
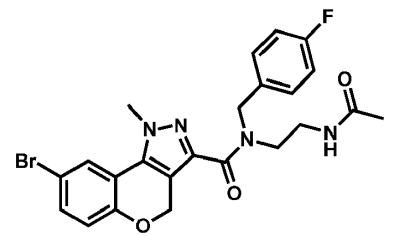
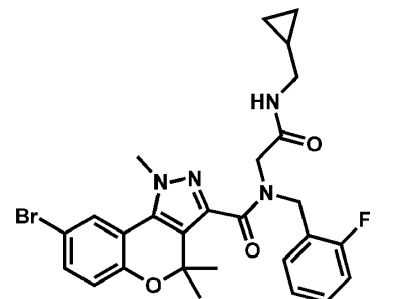
10

A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió el ácido **I-5** (49 mg, 0,20 mmol), 2 mL de THF y *N*-metilmorfolina (0,2 mL, 1,4 mmol). La suspensión se agitó hasta una disolución total. A continuación, se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (176 mg, 0,31 mmol) y esta solución se agitó durante 20 minutos a 50 °C hasta que se formó un precipitado ligero blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación vigorosa para garantizar que todos los sólidos se mezclaran bien. A continuación, se añadió *N*-(ciclopropilmetil)-2-((2-fluorobencil)amino)acetamida (119 mg, 0,5 mmol), la reacción se agitó durante 10 minutos a 50 °C y después se diluyó con MeOH (1 mL) y se enfrió hasta TA. En este momento, la mezcla de reacción se filtró y el eluyente se sometió directamente a cromatografía de fase inversa utilizando una columna C-18 con un gradiente de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de TFA). Las fracciones deseadas se liofilizaron a sequedad, se diluyeron en MeOH y el producto deseado final (**65**) se generó como la base libre utilizando un cartucho de intercambio de iones SPE-carbonato (Agilent Technologies, PL-HCO3MP SPE 200 mg de tamaño de cargador) con MeOH como movilizador (5 mL). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  8,02- 8,00 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 7,03 (m, 3H), 5,36 - 5,34 (m, 2H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 4,17-3,94 (m, 5H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,15 - 0,10 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) (M+H)<sup>+</sup>, 467,2.

25

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 65** utilizando los reactivos apropiados.

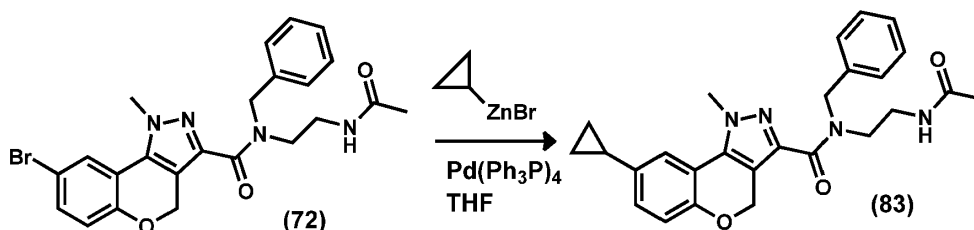
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
66		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 485,1/487,1 patrón de cloro.
67		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,55 - 7,35 (m, 6H), 6,89 - 6,77 (aparente d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 3H), 4,62 (s a, 1H), 4,23-4,08 (m, 3H), 4,21 - 3,88 (m, 3H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 1,80 - 1,58 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 531,0.
68		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 511,0/513,0 patrón de bromo.
69		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 501,0/503,0 patrón de bromo.
70		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,04 - 7,88 (m, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 4H), 7,00 (aparente d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,40 - 5,32 (m, 3H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,33 - 3,92 (m, 3H), 3,58 - 3,40 (m, 4H), 1,84 - 1,61 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 501,0/503,0 bromo.
71		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 439,2/441,1 patrón de cloro.
72		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 483,1/485,1 patrón de bromo.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
73		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,48 - 7,27 (m, 6H), 7,08 (aparente d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,72 - 4,46 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 3H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,09-2,80 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 467,1/469,1 patrón de cloro.
74		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 471,2/473,2 patrón de cloro.
75		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 457,2/459,2 patrón de cloro.
76		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 498,1/500,1 patrón de cloro.
77		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,46 - 5,28 (m, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 3H), 3,86 - 3,62 (m, 2H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 501,0/503,0 patrón de bromo.
78		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 555,1/557,1 patrón de bromo.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
79		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 6H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,38 - 5,24 (m, 3H), 4,86 - 4,53 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 3H), 3,96 - 3,32 (m, 4H), 1,78 - 1,68 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 405,2.
80		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ 8,18 - 7,82 (m, 2H), 7,38 - 6,92 (m, 6H), 5,81 - 5,21 (m, 3H), 4,83 - 4,42 (m, 2H), 4,16-4,00 (m, 3H), 2,99-2,84 (m, 2H), 1,37-1,12 (m, 3H), 0,92-0,87 (m, 1H), 0,38-0,32(m, 2H), 0,18-0,10 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 497,2/499,2 patrón de cloro.
81		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) 8,12 (s a, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,06 (aparente d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,50 - 5,32 (m, 3H), 4,87 - 4,64 (m, 3H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 2H), 0,18-0,10 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 472,0/474,0 patrón de cloro.
82		MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 527,2/529,2 patrón de cloro.

**Ejemplo 83****N-(2-Acetamidoetil)-N-bencil-8-ciclopropil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (83)**

5



10

15

A un recipiente de reacción que se puede sellar de 20 mL se añadió *N*-(2-acetamidoetil)-*N*-bencil-8-bromo-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 72, 48 mg, 0,10 mmol), tolueno (1 mL) y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (30 mg, 0,026 mmol). A la suspensión resultante se añadió a continuación bromuro de ciclopropilzinc (II) (solución 0,5 M en THF, 3 mL, 1,5 mmol, producto comercial Zinc Rieke LTD.) La reacción se purgó a continuación con Ar gaseoso, se selló y se calentó hasta 92 °C durante 1 h. La reacción se filtró a continuación utilizando MeOH (5 mL) como movilizador para eliminar cualquier particulado, a continuación se concentró parcialmente y se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa utilizando un gradiente de un 10 a un 90% de agua/acetonitrilo (modificados con un 0,05% de AcOH). El producto resultante (83) se liofilizó a sequedad.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 5H), 7,01 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Hz, 1H), 6,92 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 2H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,38 - 4,04 (m, 5H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 2,04 - 2,01 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 0,97-0,94 (m, 1H), 0,71-0,69 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 445,1.

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 80** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
84		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 461,2
85		MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 431,1

## 5 Ejemplos 86 y 87

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento descrito para el **Ejemplo 52** utilizando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
86		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,98 - 7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,54 (m, 3H), 7,39 - 7,13 (m, 6H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,51 - 5,30 (m, 3H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 3H), 4,14 - 4,04 (m, 3H), 3,80 - 3,72 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 553,2.
87		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,97 - 7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 7,27 - 7,10 (m, 4H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,51 - 5,22 (m, 3H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,48 - 4,28 (m, 3H), 4,14 - 4,00 (m, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ) (M+H) <sup>+</sup> , 537,2.

## 10 ENSAYOS BIOLÓGICOS

### Ensayo de interacción GST-LBD de FXR humano con un coactivador

15 El ensayo FXR HTRF es un ensayo bioquímico que mide la interacción entre FXR y una proteína coactivadora (SRC1). La interacción inducida por el ligando con una proteína coactivadora es un paso crucial en la activación transcripcional por FXR. Por lo tanto, este es un ensayo diseñado para medir la actividad agonista en FXR de los compuestos de prueba.

20 Se adquirió de proveedores comerciales el dominio de unión al ligando (aminoácidos 193-472) del receptor farnesoide X humano (FXR) recombinante fusionado con la proteína glutatión-S-transferasa (GST) purificada (GST-LBD de FXR). La interacción dependiente del ligando entre GST-LBD de FXR y un péptido derivado del Coactivador-1 del receptor de esteroides (SRC-1) se monitorizó mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, por sus siglas en inglés). Se mezcló GST-LBD de FXR con un péptido SRC-1 marcado con biotina (Secuencia: Biotin-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEG -SPS-CONH<sub>2</sub>, American Peptide) en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, TCEP 1 mM y 0,2% de albúmina sérica bovina) y se sembró en placas ProxiPlate-384 negras (Greiner Bio-One).

25 Los compuestos de prueba (en solución de DMSO) y los reactivos de detección (anticuerpo anti-GST marcado con criptato y conjugado estreptavidina-XL665; CisBio) se añadieron en tampón de ensayo que contenía KF 50 mM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2,5 h antes de su lectura en un Envision (PerkinElmer) a 665

nm y 590 nm. Los resultados del ensayo HTRF se calcularon a partir de la relación 665 nm/590 nm (relación = (A665nm / A590nm) x 10<sup>4</sup>) y se expresaron en Delta F% = (Relación de la muestra - Relación del negativo)/Relación del negativo x 100.

5 En cada ensayo se ejecutó un control negativo (sin estreptavidina-XL665) y representó la fluorescencia de fondo. En cada experimento se incluyó un agonista de FXR de referencia, ácido (*E*)-3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)estiril)benzoico (Compuesto GW4064), como control positivo. La eficacia de cada compuesto de prueba se comparó con la de GW4064. En cada concentración, la actividad relativa del compuesto de prueba se expresó como Respuesta% = (R<sub>muestra</sub> - R<sub>DMSO</sub>) / (R<sub>positivo</sub> - R<sub>DMSO</sub>), donde R<sub>muestra</sub> es la respuesta HTRF (expresada como Delta F%) del compuesto de prueba, R<sub>positivo</sub> es la respuesta máxima de GW4064 en concentraciones saturantes, y R<sub>DMSO</sub> es la respuesta para el control de DMSO. Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon utilizando GraphPad Prism (software GraphPad) utilizando un ajuste de la curva de regresión no lineal (log(agonista) vs. respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros)).

15 La Tabla 1 resume los valores de CE<sub>50</sub> de los compuestos de la invención en el ensayo de interacción GST-LBD de FXR humano con un coactivador.

**Tabla 1**

Número del compuesto	Ensayo de interacción FXR con un coactivador (HTRF) (µM)	Número del compuesto	Ensayo de interacción FXR con un coactivador (HTRF) (µM)
1	0,002	45	0,033
2	0,003	46	0,019
3	0,001	47	0,072
4	0,011	48	0,075
5	0,013	49	n.d.
6	0,012	50	n.d.
7	0,018	51	n.d.
8	0,031	52	n.d.
9	0,003	53	0,442
10	0,021	54	0,266
11	0,013	55	n.d.
12	0,014	56	0,605
13	0,034	57	0,509
14	0,058	58	n.d.
15	0,027	59	n.d.
16	0,049	60	1,81
17	0,054	61	1,08
18	0,064	62	0,018
19	0,049	63	0,644
20	0,246	64	0,695
21	0,16	65	0,012
22	0,06	66	0,01
23	0,087	67	0,013
24	0,078	68	0,022
25	0,032	69	0,016
26	0,084	70	0,026
27	0,061	71	0,049
28	0,036	72	0,04
29	0,197	73	0,05
30	0,19	74	0,096
31	0,124	75	0,087
32	0,376	76	0,259
33	0,062	77	0,528
34	0,193	78	2,23
35	0,366	79	n.d.
36	0,099	80	0,061
37	0,192	81	0,048
38	0,717	82	0,178
39	0,482	83	0,071
40	0,608	84	0,027
41	1,61	85	n.d.
42	0,631	86	n.d.
43	1,7	87	n.d.

## ES 2 770 128 T3

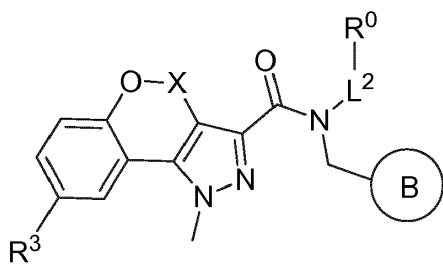
Número del compuesto	Ensayo de interacción FXR con un coactivador (HTRF) ( $\mu\text{M}$ )	Número del compuesto	Ensayo de interacción FXR con un coactivador (HTRF) ( $\mu\text{M}$ )
44	0,008		

n.d. = no determinado

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente tienen únicamente un objetivo ilustrativo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II),



o una sal farmacéutica aceptable de esta, donde

R<sup>0</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo; o fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>; o R<sup>0</sup> se selecciona a partir del grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S, y un heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados por R<sup>2a</sup>;

El anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2a</sup>;

X es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -C(O)-;

L<sup>2</sup> es \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-SO<sub>2</sub>-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-; o \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>0-1</sub>; donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>N<sup>5</sup>; -C(O)O-(CR<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>)<sub>2-3</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -N(R)-C(O)O-R; -SO<sub>2</sub>R; -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)O;

cada R<sup>2a</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o ciclopropilo; y

R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; como alternativa R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el N pueden formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde L<sup>2</sup> es \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-SO<sub>2</sub>-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-; \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-; o \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>0-1</sub>; donde "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R<sup>0</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R<sup>0</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; donde cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2a</sup>; donde R<sup>2a</sup> es halo o hidroxilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R<sup>0</sup> es tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, N-metilpirazolilo, tiazolilo o 1,1-dioxidotetrahydrotiopen-3-ilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde

R<sup>0</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con halo, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>N<sup>5</sup>; -C(O)O-(CR<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>)<sub>2-3</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -N(R)-C(O)O-R; -SO<sub>2</sub>R; -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)O;

donde R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; como alternativa R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el N pueden formar morfolinilo.



7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el Anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 halo; tetrahidropiraniolo, ciclopentilo, ciclohexilo o tiazolilo.
- 5 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es  $-(CR^4R^5)-$ ; y  $R^4$  y  $R^5$ , son independientemente hidrógeno o metilo.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde  $R^3$  es hidrógeno, halo, *sec*-butilo, vinilo o ciclopropilo.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 15 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 20 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 25 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxolan-3-ilmetil)acetamida;
- 30 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;
- 35 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2,2-difluorociclopropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;
- 40 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclobutilacetamida;
- 2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 45 *N-tert*-butil-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 50 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-etilacetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopentilacetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclobutilacetamida;
- 55 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[4-(morfolino-4-carbonil)fenil]acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[(2*S*)-oxolan-2-ilmetil]acetamida;
- 60 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H,4H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;

- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2,2-difluorociclopropil)acetamida;
- 5 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,5-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 10 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-ciclopropilacetamida;
- 2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 15 *N*-*tert*-butil-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxolan-2-ilmetil)acetamida;
- 20 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxan-3-ilmetil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida;
- 2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)-*N*-metilacetamida;
- 25 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 8-cloro-*N*-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 30 4-[2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]-*N*-metilbenzamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(4-hidroxiciclohexil)acetamida;
- 35 8-cloro-*N*-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-*N*-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 40 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(oxan-4-ilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;
- 45 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2,3-difluorofenil)metil]formamido)-*N*-(propan-2-il)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)acetamida;
- 50 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida;
- 55 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(3-sulfamoilfenil)acetamida;
- 60 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]acetamida;
- 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;

- 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;
- 5 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzoato de 3-(dimetilamino)propilo;
- 4-fluoro-3-[2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamido]benzamida;
- 10 *N*-bencil-*N*-[(4-carbamoilfenil)metil]-8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-bencil-8-cloro-1-metil-*N*-[[4-(metilsulfamoil)fenil]metil]-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 15 *N*-{4-[(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)metil]fenil}carbamato de *tert*-butilo;
- N*-bencil-8-cloro-*N*-[(4-metanosulfoniilfenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-bencil-8-cloro-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 20 *N*-[(4-aminofenil)metil]-*N*-bencil-8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- ácido 2-{4-[(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)metil]fenil}acético;
- 25 8-cloro-*N*-{2-[(ciclopropilmetil)carbamoil]amino}etil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-{2-[(propan-2-il)carbamoil]amino}etil)-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 30 *N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-[2-(propano-2-sulfonamido)etil]-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 35 *N*-bencil-8-bromo-1-metil-*N*-[2-(propano-2-sulfonamido)etil]-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N*-(ciclopropilmetil)-2-(1-{8-fluoro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)acetamida;
- N*-[2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 40 *N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-yodo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 45 *N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(3-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]acetamida;
- 50 *N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)formamido)etil]-2-metilpropanamida;
- 55 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(ciclohexilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(ciclopentilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 8-cloro-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-*N*-{2-[(1,3-tiazol-2-il)amino]etil}-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 60 *N*-[2-(1-{8-bromo-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]formamido)etil]acetamida;
- 2-(1-{8-bromo-1,4,4-trimetil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;

- N*-[2-(*N*-bencil-1-{1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;
- 5 (2*S*)-2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)propanamida;
- 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)formamido)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
- 10 2-(1-{8-cloro-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]formamido)-*N*-(oxan-4-ilmetil)acetamida;
- N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-ciclopropil-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;
- N*-(2-{*N*-bencil-1-[8-(butan-2-il)-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il]formamido)etil)acetamida;
- 15 *N*-[2-(*N*-bencil-1-{8-etenil-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-il}formamido)etil]acetamida;
- N*-[2-(4-carbamoil-2-fluorofenoxi)etil]-8-cloro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- y
- 20 *N*-[2-(4-carbamoil-2-fluorofenoxi)etil]-8-fluoro-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*,4*H*-cromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25
12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un segundo agente terapéutico.
- 30
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente combinado con un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR, opcionalmente donde dicha afección mediada por FXR es una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal.
- 35
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha afección mediada por FXR es una hepatopatía seleccionada entre colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis gestacional, colestasis asociada a la nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechazo del trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto contra hospedador asociada al trasplante de hígado, hepatopatía por fibrosis quística, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía alcohólica y hepatopatía asociada a la nutrición parenteral; o es una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre diarrea por ácidos biliares primaria, diarrea por ácidos biliares secundaria, gastritis por reflujo biliar y enfermedad intestinal inflamatoria.
- 40
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética.
- 45