

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 131**

51 Int. Cl.:

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2014** **PCT/CN2014/094459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015** **WO15196759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014** **E 14896199 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 3157929**

54 Título: **Compuestos de pirazol como moduladores de FSHR y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.06.2014 WO PCT/CN2014/080519

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

11.06.2024

73 Titular/es:

ARES TRADING S.A. (100.0%)
Zone Industrielle de l'Ourietaz, 151 Rue de
l'Ouriette,
1170 Aubonne, VD, CH

72 Inventor/es:

YU, HENRY;
QI, CHANGHE;
TEMPEST, PAUL;
NATARAJA, SELVARAJ G. y
PALMER, STEPHEN S.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 972 131 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol como moduladores de FSHR y usos de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos de pirazol útiles como agonistas del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y su uso en métodos para tratar diversos trastornos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las gonadotropinas desempeñan funciones importantes en una variedad de funciones corporales, incluido el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductivo. Las gonadotropinas actúan sobre tipos específicos de células gonadales para iniciar la diferenciación y esteroidogénesis ovárica y testicular. La gonadotropina FSH (hormona folículo estimulante) se libera desde la hipófisis anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina y los estrógenos, y desde la placenta durante el embarazo. La FSH es una hormona glicoproteica heterodimérica que comparte similitudes estructurales con la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), las cuales también se producen en la glándula pituitaria, y la gonadotropina coriónica (CG), que se produce en la placenta. En la mujer, la FSH desempeña un papel fundamental en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo y, además, es la principal hormona que regula la secreción de estrógenos, mientras que la LH induce la ovulación. En el hombre, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para favorecer la gametogénesis.

15

20

25

[0003] Las hormonas son relativamente grandes (28 a 38 kDa) y están compuestas por una subunidad α común unida de forma no covalente a una subunidad β distinta que confiere especificidad de unión al receptor. El receptor celular de estas hormonas se expresa en las células de Sertoli testiculares y en las células de la granulosa ovárica. Se sabe que el receptor de FSH es miembro de la clase de receptores unidos a membrana acoplados a la proteína G, que cuando se activan estimulan un aumento en la actividad de la adenilil ciclasa. Esto da como resultado un aumento en el nivel del segundo mensajero intracelular adenosina 3', 5'-monofosfato (AMPc), que a su vez provoca un aumento de la síntesis y secreción de esteroides. Los gráficos de hidropaticidad de las secuencias de aminoácidos de estos receptores revelan tres dominios generales: una región aminoterminal hidrófila, considerada el dominio extracelular aminoterminal; siete segmentos hidrofóbicos de longitud que abarca la membrana, considerados el dominio transmembrana; y una región carboxi-terminal que contiene sitios potenciales de fosforilación (residuos de serina, treonina y tirosina), considerada el dominio intracelular o citoplásmico carboxi-terminal. La familia de receptores de hormonas glicoproteicas se distingue de otros receptores acoplados a proteínas G, como los receptores β -2-adrenérgicos, rodopsina y sustancia K, por el gran tamaño del dominio amino terminal hidrofílico, que participa en la unión hormonal.

30

35

40

[0004] Anualmente en los EE. UU. hay 2,4 millones de parejas que sufren de infertilidad y que son candidatas potenciales para el tratamiento. La FSH, ya sea extraída de la orina o producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto proteico administrado por vía parenteral utilizado por los especialistas para la inducción de la ovulación y la hiperestimulación ovárica controlada. Mientras que la inducción de la ovulación está dirigida a lograr que un solo folículo ovule, la hiperestimulación ovárica controlada está dirigida a recolectar múltiples ovocitos para su uso en diversas tecnologías de reproducción asistida in vitro, por ejemplo, fertilización in vitro (FIV). La FSH también se utiliza clínicamente para tratar el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina, por ejemplo algunos tipos de fallo de la espermatogénesis.

45

50

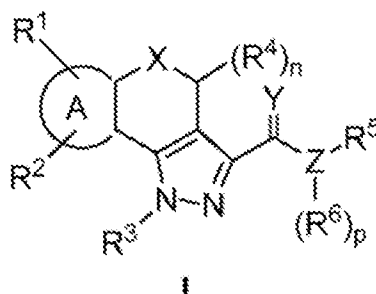
[0005] FSHR es un objetivo muy específico en el proceso de crecimiento del folículo ovárico y se expresa exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de FSH está limitado por su alto costo, la falta de dosificación oral y la necesidad de un seguimiento exhaustivo por parte de médicos especialistas. Por lo tanto, es deseable la identificación de una molécula pequeña no peptídica sustituta de la FSH que potencialmente podría desarrollarse para administración oral. Los miméticos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas se describen en las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438, así como en la patente US 6.653.338. Todavía existe la necesidad de miméticos hormonales de bajo peso molecular que activen selectivamente FSHR.

55

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como moduladores de FSHR. Dichos compuestos tienen la fórmula general I:

60



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de los Anillos A, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n y p, es como se define y describe en las formas de realización del presente documento.

[0007] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos de la hormona estimuladora de folículos. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de los compuestos de la invención

[0008] En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona moduladores del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR). En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona moduladores alostéricos positivos de FSHR. En algunas formas de realización, dichos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada variable es como se define y describe en el presente documento.

2. Compuestos y definiciones

[0009] Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente y se ilustran con más detalle mediante las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Tal como se utilizan en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Periodic Table of the Elements, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[0010] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos, y en otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Grupos alifáticos ejemplares son grupos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0011] El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Son grupos alquilo inferiores ejemplares metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

[0012] El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0013] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0014] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0015] Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆), saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas de alquileo, alquenileo y alquinileo bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

[0016] El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0017] El término "alquenileo" se refiere a un grupo alqueno bivalente. Una cadena de alquenileo sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0018] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0019] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" se usa indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos. Son grupos arilo ejemplares fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

[0020] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se usa indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

[0021] Tal como se usan en el presente documento, los términos "tienilo" y "tiofenilo" se usan indistintamente y se refieren a un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene un único heteroátomo de azufre.

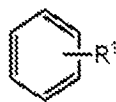
[0022] Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que es ya sea saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o *NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

[0023] Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo,

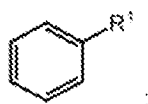
tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término "heterociclicualquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0024] Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

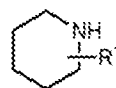
[0025] Como se describe en el presente documento, ciertos compuestos de la invención contienen restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos de los restos designados se reemplazan con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más hidrógenos que están explícitos o implícitos en la estructura (por ejemplo,



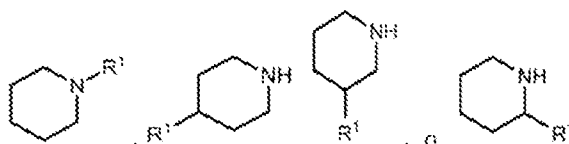
se refiere a al menos



y



se refiere a al menos



A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" tiene un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada se sustituye con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos aquí descritos.

[0026] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que están opcionalmente sustituidos con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o$; $-OP(O)R^o$; $-OP(O)(OR^o)_2$; SiR^o_3 ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $ON(R^o)_2$; $o-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)ON(R^o)_2$, en el que cada R^o está opcionalmente sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros)$, o un

anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que está opcionalmente sustituido como se define a continuación.

[0027] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente deuterio, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ donde cada R° no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

[0028] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^\bullet_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} que está sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo o saturado de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^\bullet_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que es opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0029] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0030] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en el que cada R° es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo arilo, saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo, sin sustituir, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0031] Los sustituyentes adecuados en un azufre sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $=O$, $(=O)_2$, $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-(=O)NR^\dagger_2$, $-(=O)_2NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada R° es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros sin sustituir que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente. seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0032] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° son independientemente halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en los que cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0033] En ciertas formas de realización, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "opcionalmente sustituido", "alqueno opcionalmente sustituido", "alquino opcionalmente sustituido", "carbocíclico opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido" y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se usa en el presente documento, se refieren a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante la sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes típicos que incluyen, entre otros:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, deuterio,
 $-OH$, hidroxí protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,
 $-NO_2$, $-CN$, CF_3 , N_3 ,

-NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenoilo, -NH alquiniilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O- alquilo, -O- alquenoilo, -O- alquiniilo, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico, -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenoilo, -C(O)-alquiniilo, -C(O)-carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo, -CONH₂, -CONH- alquilo, -CONH- alquenoilo, -CONH- alquiniilo, -CONH-carbociclilo, -CONH -arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo, -OCO₂- alquilo, -OCO₂- alquenoilo, -OCO₂- alquiniilo, -OCO₂- carbociclilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo, -OCONH- alquenoilo, -OCONH- alquiniilo, -OCONH- carbociclilo, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH-heterociclilo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alquenoilo, -NHC(O)-alquiniilo, -NHC(O)-carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO₂- alquilo, -NHCO₂- alquenoilo, -NHCO₂-alquiniilo, -NHCO₂- carbociclilo, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂-heterociclilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH-alquenoilo, -NHC(O)NH-alquenoilo, -NHC(O)NH-carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alquenoilo, -NHC(S)NH- alquiniilo, -NHC(S)NH- carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- alquenoilo, -NHC(NH)NH- alquenoilo, -NHC(NH)NH-carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC (NH)-alquilo, -NHC(NH)-alquenoilo, -NHC(NH)-alquenoilo, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH))-heterociclilo, -C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alquenoilo, -C(NH)NH- alquiniilo, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquenoilo, -S(O)-alquiniilo, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo, -SO₂NH- alquenoilo, -SO₂NH- alquiniilo, -SO₂NH- carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH- heterociclilo, -NHSO₂- alquilo, -NHSO₂- alquenoilo, -NHSO₂- alquiniilo, -NHSO₂- carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -mono-, di- o tri-alquilsililo, -alquilo, -alquenoilo, -alquiniilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alquenoilo, -S-alquiniilo, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo o metiltiometilo.

[0034] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares. y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, sales de 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0035] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquil C₁₋₄)₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0036] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

[0037] Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo,

los compuestos que tienen las presentes estructuras, incluida la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. En algunas formas de realización, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

5 **[0038]** Además, se pretende que un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) es idéntica a este compuesto, excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que suele ocurrir de forma natural. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro., por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos formen parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula (I) o fórmula (II) se puede utilizar de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de fórmula (I) o fórmula (II) en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a su sencilla preparación y su excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una mayor vida media in vivo o dosis más bajas, lo que en la mayoría de circunstancias representaría una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula (I) o fórmula (II) normalmente se puede preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

[0039] También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da como resultado una disminución de la energía del estado fundamental de un enlace químico y, por lo tanto, causa una reducción en la tasa de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. A modo de explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

40 **[0040]** Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la técnica es capaz de optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomales hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula (I) o fórmula (II) con estabilidad mejorada mediante resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), que pueden expresarse cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media in vivo ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva dosis-respuesta (AUC) y F ; y en términos de reducción de costos de autorización, dosis y materiales.

50 **[0041]** Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que varias combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa del grado en que ha mejorado la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera se determina que la vida media del compuesto original puede prolongarse hasta un 100 % como resultado de un intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

60 **[0042]** El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) también se puede utilizar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión del enlace oxidativo carbono-hidrógeno (C-H), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es un factor determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334,

1987, Foster, Adv. Res. de drogas. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

[0043] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "modulador" se define como un compuesto que se une y/o inhibe la diana con afinidad mensurable. En determinadas formas de realización, un modulador tiene una CI_{50} y/o una constante de unión de menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

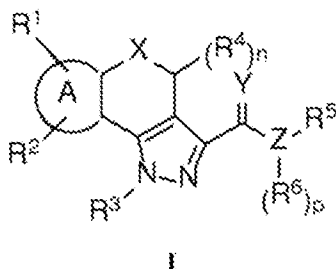
[0044] Los términos "afinidad mensurable" e "inhibición mensurable", como se usan en el presente documento, significan un cambio mensurable en la actividad de FSHR entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, y FSHR, y una muestra equivalente que comprende FSHR, en el ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

[0045] Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

[0046] La recitación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La descripción de una forma de realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier forma de realización única o en combinación con cualquier otra forma de realización o parte de la misma.

3. Descripción de compuestos ejemplares

[0047] Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O;

Y es O;

Z es N;

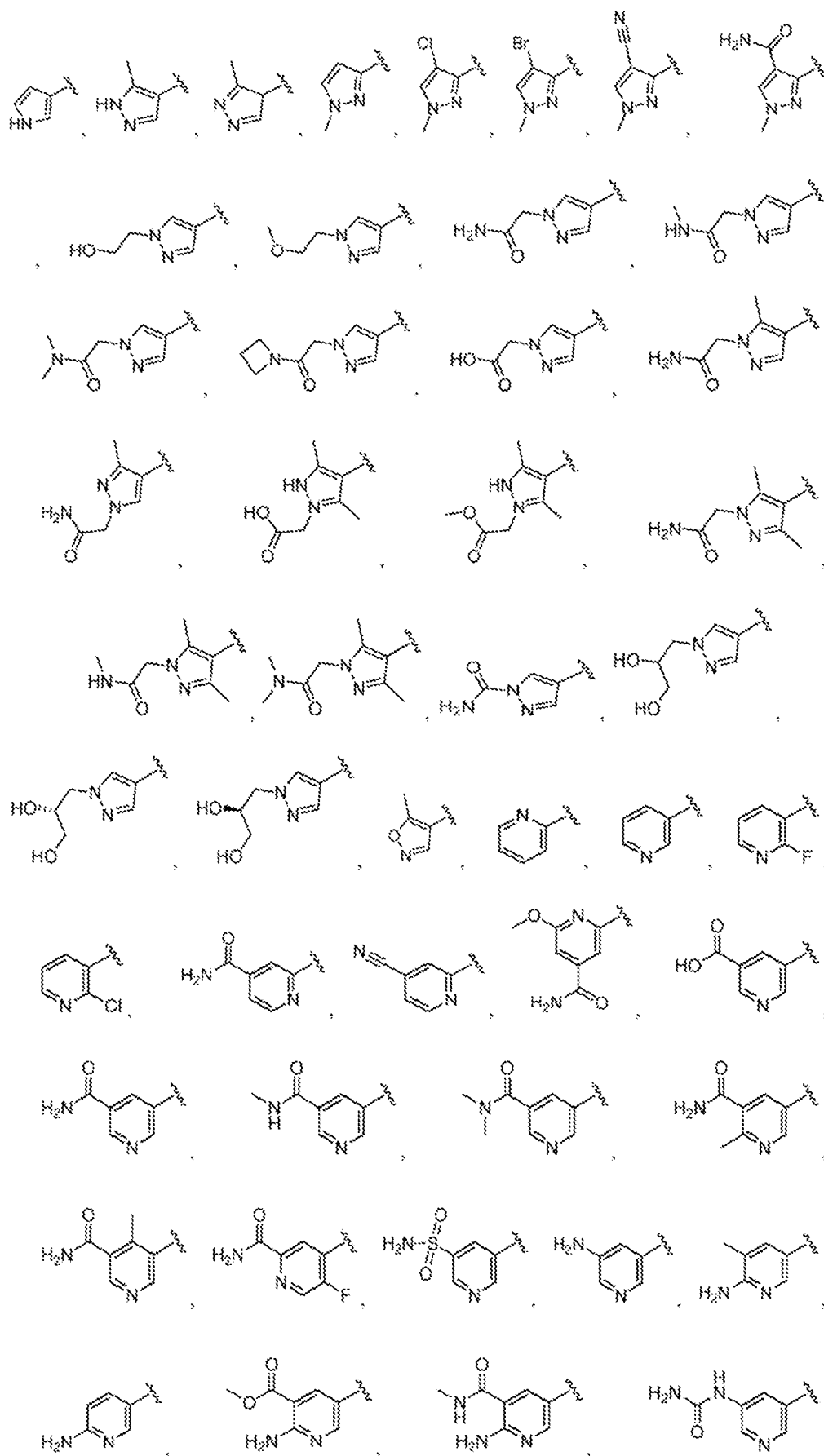
cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

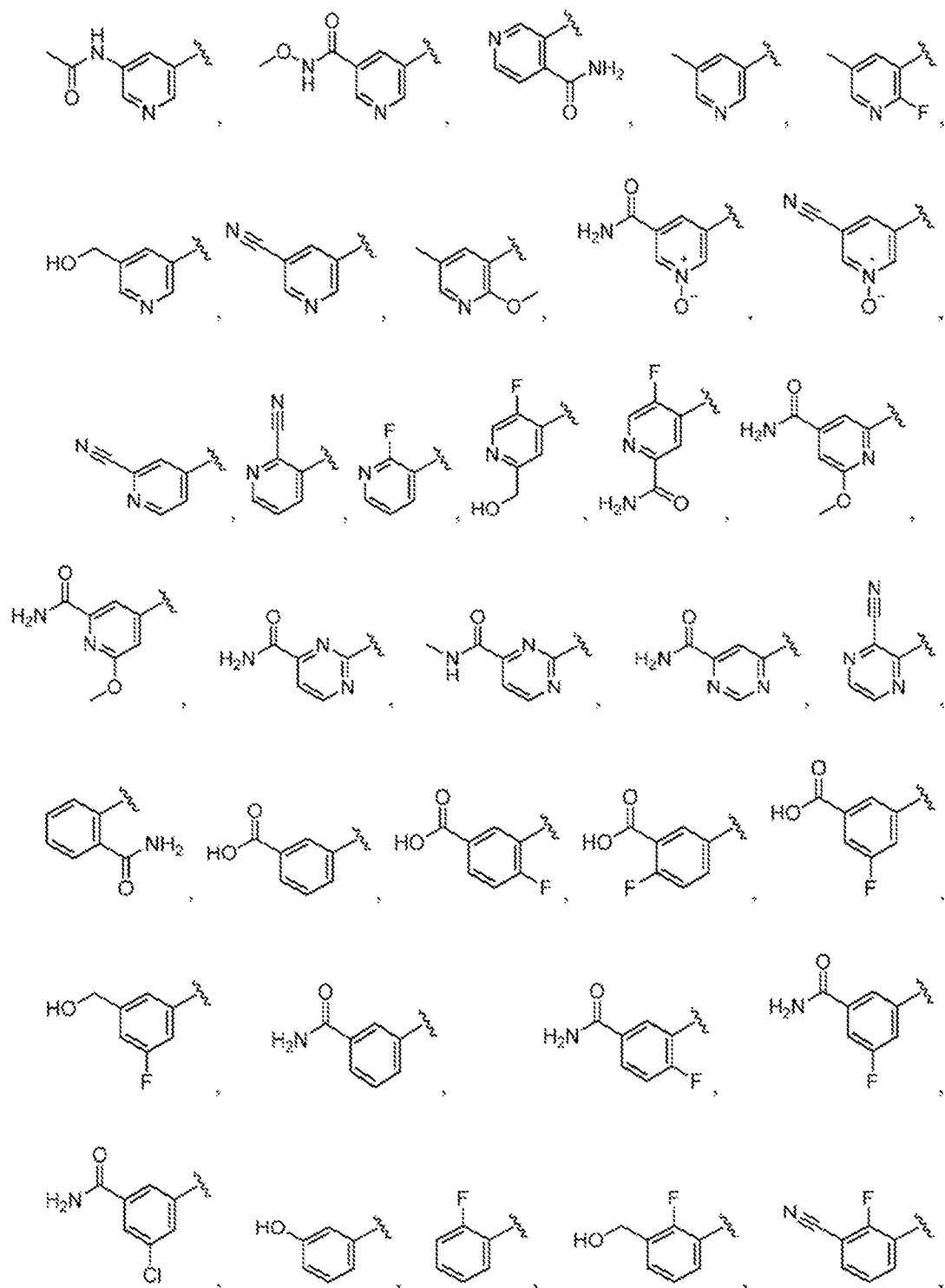
dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

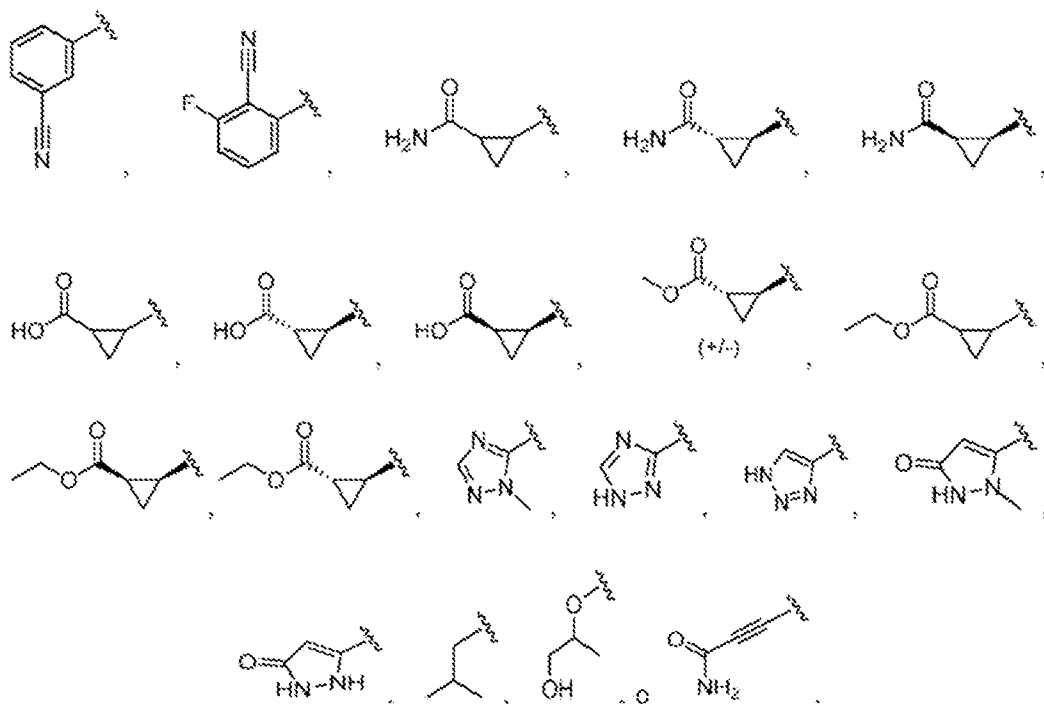
Anillo A es fenilo;

R^1 es -OR;

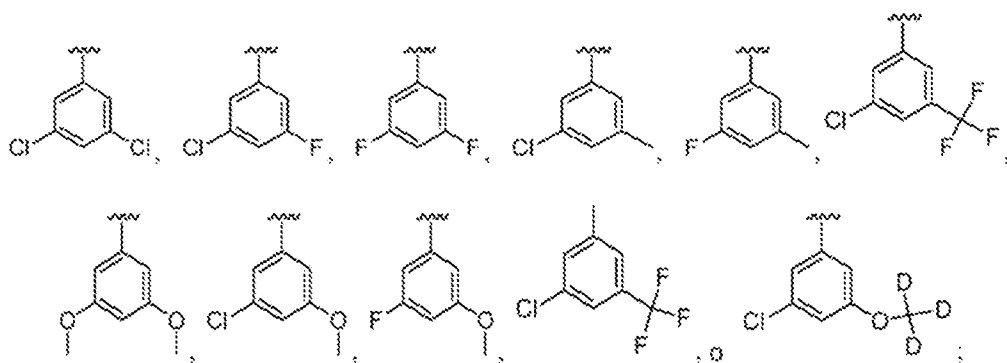
R^2 es



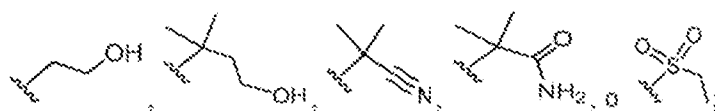




R³ es



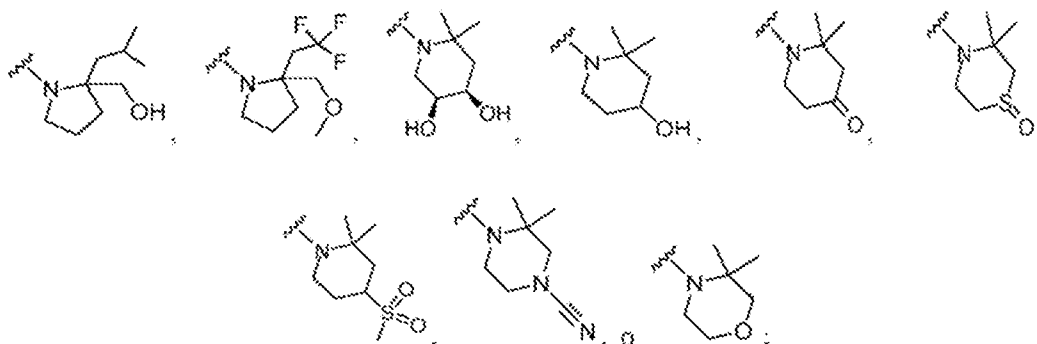
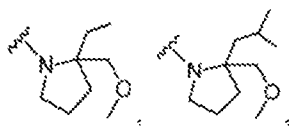
cada R⁴ es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;
R⁵ es metilo, t-butilo



y
R⁶ es metilo, etilo, t-butilo o



o R⁵ y R⁶, y Z junto con el átomo al que cada uno está unido, es



n es 0, 1 o 2; y
p es 0 o 1.

[0048] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR y R es hidrógeno.

[0049] En ciertas formas de realización, R¹ es -OR, y R es alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

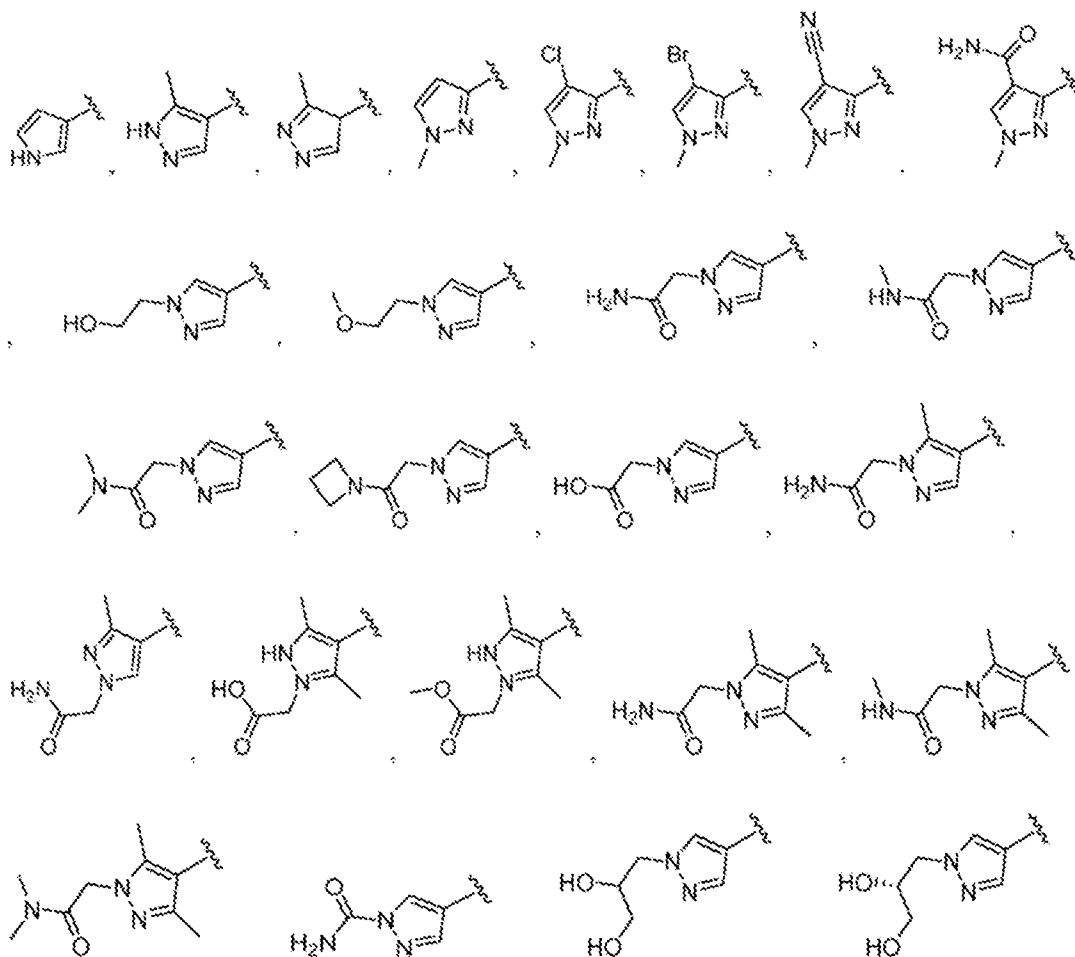
[0050] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR y R es alifático C₁₋₆. En determinadas formas de realización, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R es metilo o metilo deuterado. En determinadas formas de realización, R es metilo.

[0051] En ciertas formas de realización, R¹ es -OR, y R es arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidro furanilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo o xantenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

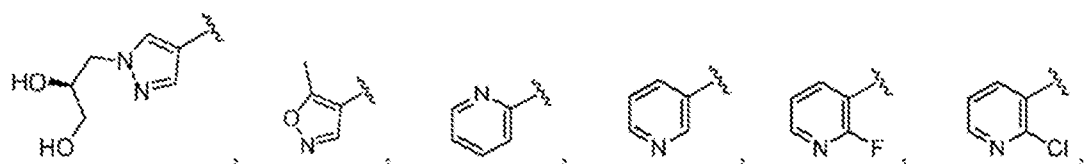
[0052] En ciertas formas de realización, R es alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado. En determinadas

formas de realización, R es metilo, etilo o propilo. En otras formas de realización, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]biciclododecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydro furanilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo o xantenilo.

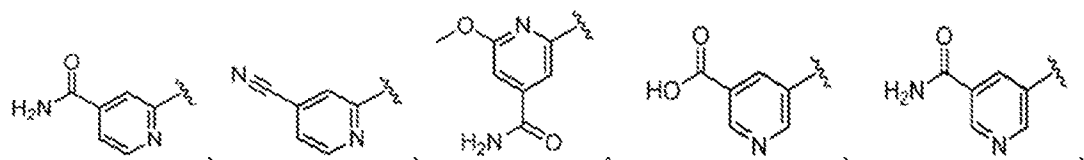
[0053] En ciertas formas de realización, R² es



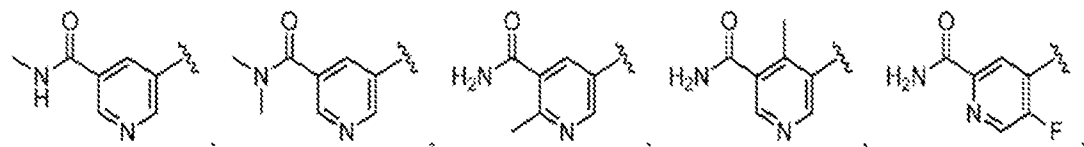
5



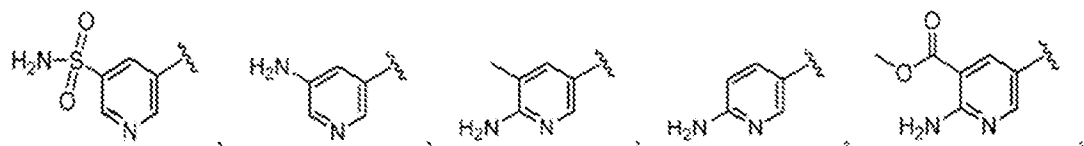
10



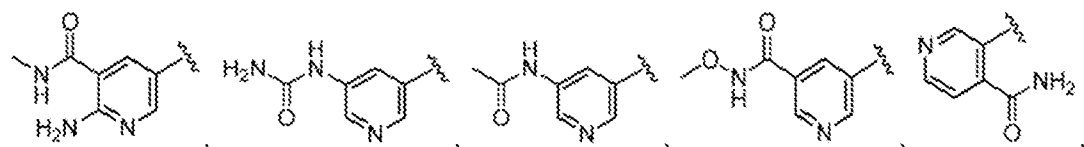
15



20

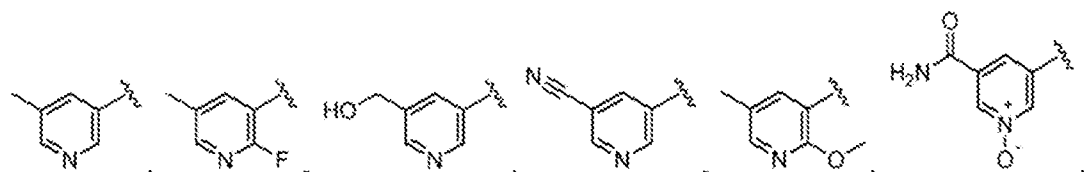


25

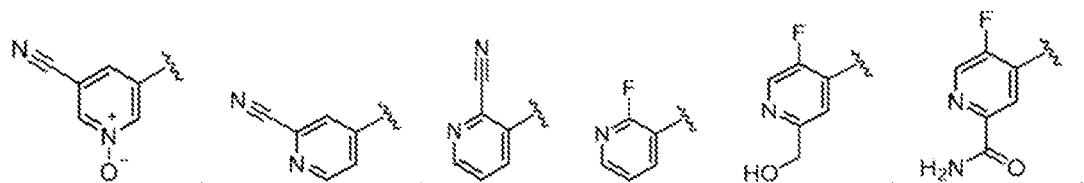


30

35

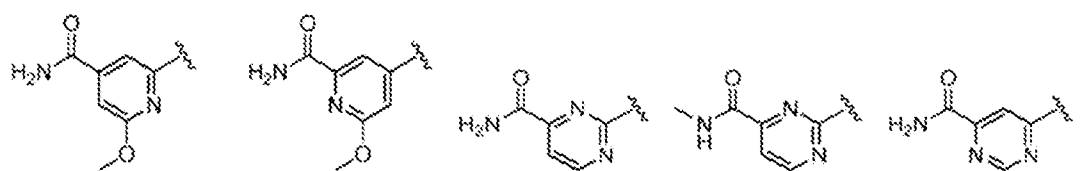


40



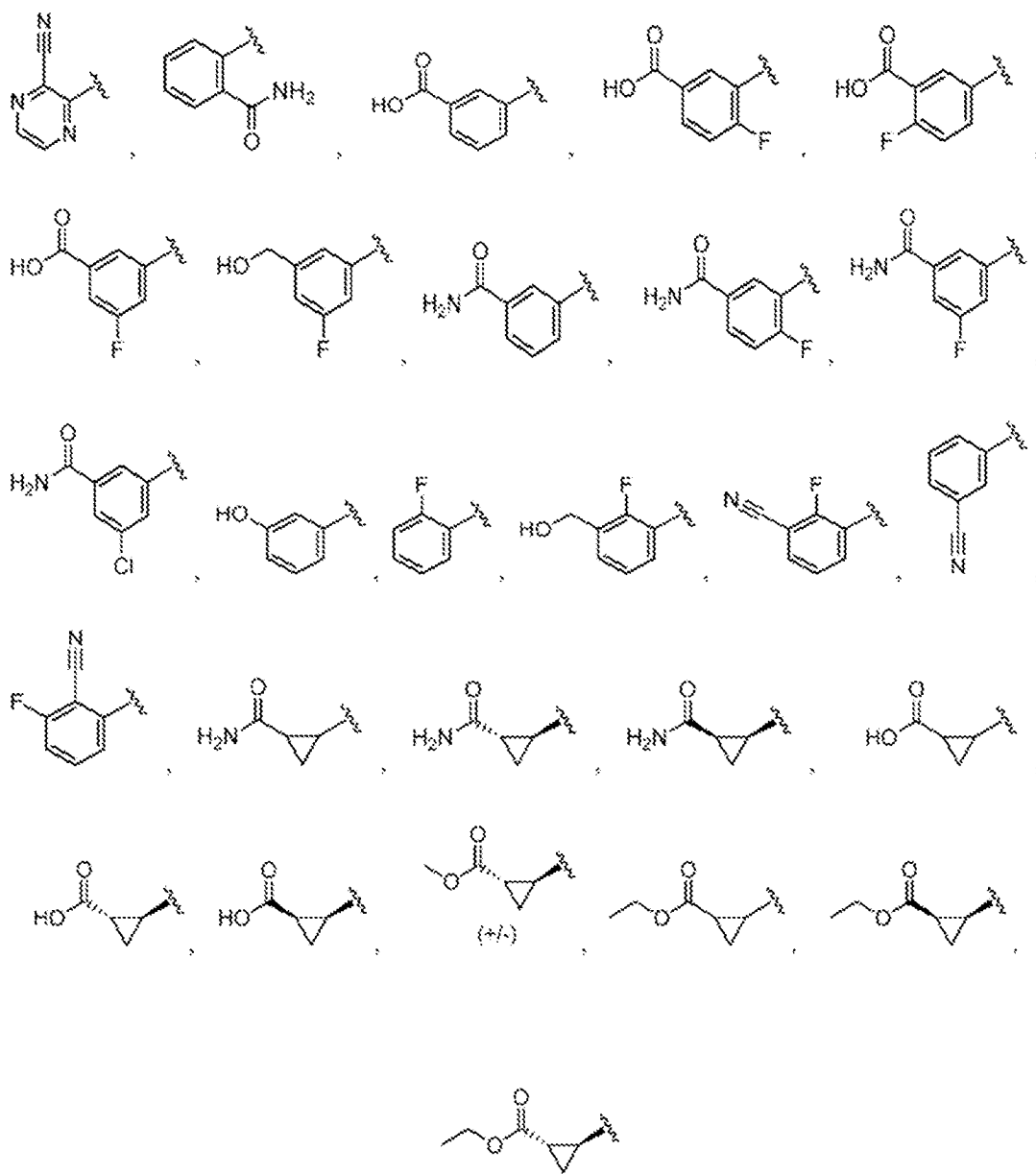
45

50

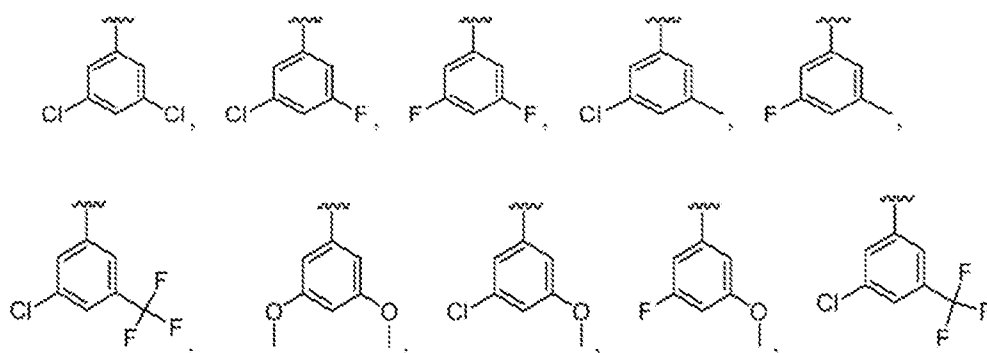


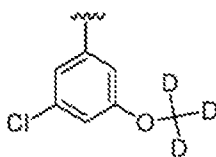
55

60



[0054] R³ es





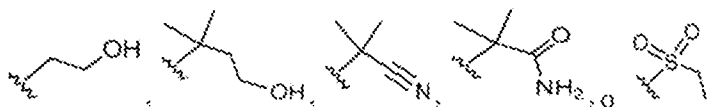
[0055] En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno.

[0056] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} , arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

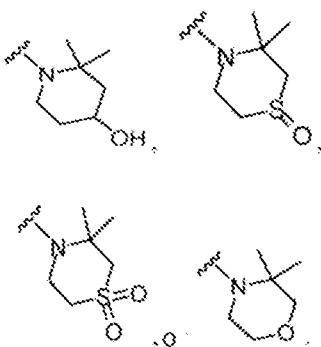
[0057] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0058] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SOaR, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

[0059] R^5 es metilo, t-butilo,



En ciertas formas de realización, Z es N y el anillo formado por Z, R^5 y R^6 es



[0060] R^6 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un arilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0061] En determinadas formas de realización, R^6 es alifático C_{1-6} . En determinadas formas de realización, R^6 es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0062] R^6 es metilo, etilo, t-butilo o

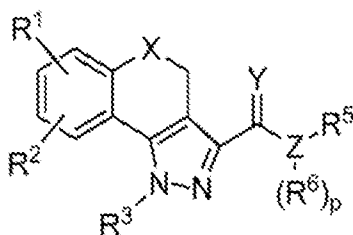


[0063] En determinadas formas de realización, n es 0. En determinadas formas de realización, n es 1. En determinadas formas de realización, n es 2.

[0064] En determinadas formas de realización, p es 0. En determinadas formas de realización, p es 1.

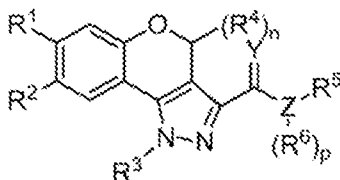
[0065] En ciertas formas de realización, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z, n y p es como se define anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

[0066] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a,



I-a; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X, Y, Z y p es como se definió anteriormente y se describió en formas de realización, clases y subclases anteriores y en este documento, solos o en combinación.

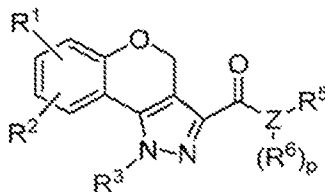
[0067] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-b,



I-b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z, n y p es como se definió anteriormente y se describió en formas de realización, clases y subclases anteriores y en este documento, solos o en combinación.

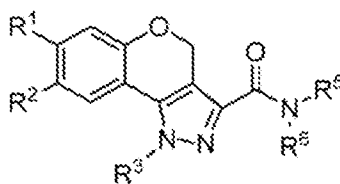
[0068] En ciertas formas de realización, el compuesto es de fórmula I-c:



I-c;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Z y p es como se definió anteriormente y se describe en formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

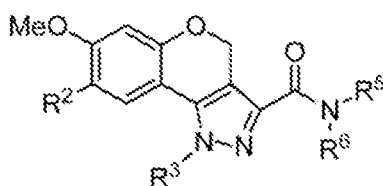
[0069] En determinadas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-d:



I-d;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 es como se define anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

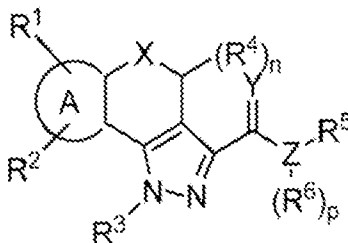
[0070] En otras formas de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-e:



I-e;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^2 , R^3 , R^5 y R^6 es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

[0071] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula II,



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O, S, SO, SO₂ o NR;

Y es O, S o NR;

Z es O, S, SO, SO₂ o N;

en donde cuando Z es O, S, SO o SO₂, entonces p es 0;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

El anillo A es un arilo fusionado, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros condensado que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R¹ es -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

R² es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

R³ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R⁴ es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

R⁵ es alifático C₁₋₆, -SO₂R, -SOR, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁶ es hidrógeno, alifático C₁₋₆, -SO₂R, -SOR, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo al que cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0 o 1.

[0072] En determinadas formas de realización, X es O. En determinadas formas de realización, X es S. En determinadas formas de realización, X es SO o SO₂. En determinadas formas de realización, X es NR.

[0073] En determinadas formas de realización, Y es O. En determinadas formas de realización, Y es S. En determinadas formas de realización, Y es NR.

[0074] En determinadas formas de realización, Z es O. En determinadas formas de realización, Z es S. En determinadas formas de realización, Z es SO o SO₂. En determinadas formas de realización, Z es N.

[0075] En determinadas formas de realización, el Anillo A es un arilo fusionado. En determinadas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros fusionado. En determinadas formas de realización, el Anillo A es un anillo heterocíclico fusionado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros fusionado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0076] En determinadas formas de realización, el Anillo A es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiofenililo, oxetanilo o azetidililo.

[0077] En determinadas formas de realización, el Anillo A es fenilo.

[0078] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR, -SR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂. En determinadas formas de realización, R¹ es -OR, -SR, -SO₂R o -SOR. En determinadas formas de realización, R¹ es -C(O)R, -CO₂R o -C(O)N(R)₂. En determinadas formas de realización, R¹ es -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

[0079] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR y R es hidrógeno.

[0080] En ciertas formas de realización, R¹ es -OR, y R es alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0081] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR y R es alifático C₁₋₆. En determinadas formas de realización, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R es metilo.

[0082] En ciertas formas de realización, R¹ es -OR, y R es arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo o xantenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0083] En ciertas formas de realización, R¹ es -OR, y R² es OR, alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0084] En determinadas formas de realización, R¹ es -OR y R² es -OR, alifático C₁₋₆, un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0085] En determinadas formas de realización, R² es hidrógeno.

[0086] En determinadas formas de realización, R² es alifático C₁₋₆. En determinadas formas de realización, R² es alifático C₁₋₆ en el que el grupo alifático es un alquilo C₁₋₆. En determinadas formas de realización, R² es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R² es metilo, etilo, propilo o i-propilo. En determinadas formas de realización, R² es i-propilo. En determinadas formas de realización, R² es alifático C₁₋₆ en el que el grupo alifático es un alquenilo C₁₋₆.

[0087] En ciertas formas de realización, R² es arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros. anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

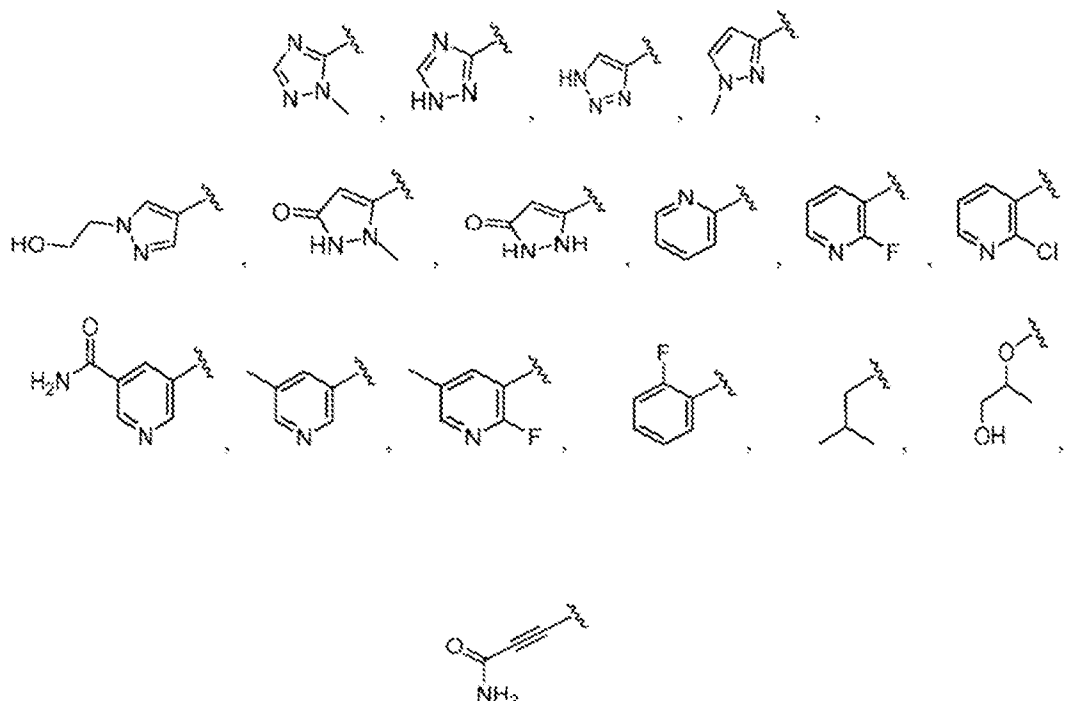
[0088] En determinadas formas de realización, R² es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fleexatinilo, fleexazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, pirangilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinel, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo o xantenilo; cada uno de estos se reemplaza opcionalmente.

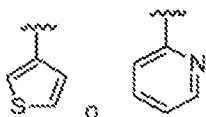
[0089] En determinadas formas de realización, R² es halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

[0090] En determinadas formas de realización, R² es F, Cl, Br, I o haloalquilo.

[0091] En determinadas formas de realización, R^2 es -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂. En ciertas formas de realización, R es alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 677-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo o xantenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0092] En ciertas formas de realización, R^2 es





[0096] En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno.

[0097] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} , arilo C_{3-10} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0098] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0099] En ciertas formas de realización, cada R^4 es independientemente halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

[0100] En ciertas formas de realización, R^5 es arilo alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0101] En determinadas formas de realización, R^5 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^5 es un arilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^5 es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^5 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

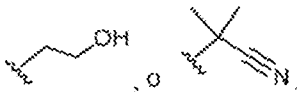
[0102] En determinadas formas de realización, R^5 es alifático C_{1-6} . En determinadas formas de realización, R^5 es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0103] En determinadas formas de realización, R^5 es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fleexatinilo, fleexazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, pirangilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydro furanilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazololo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinil, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidínilo o xantenilo; cada uno de estos se reemplaza opcionalmente.

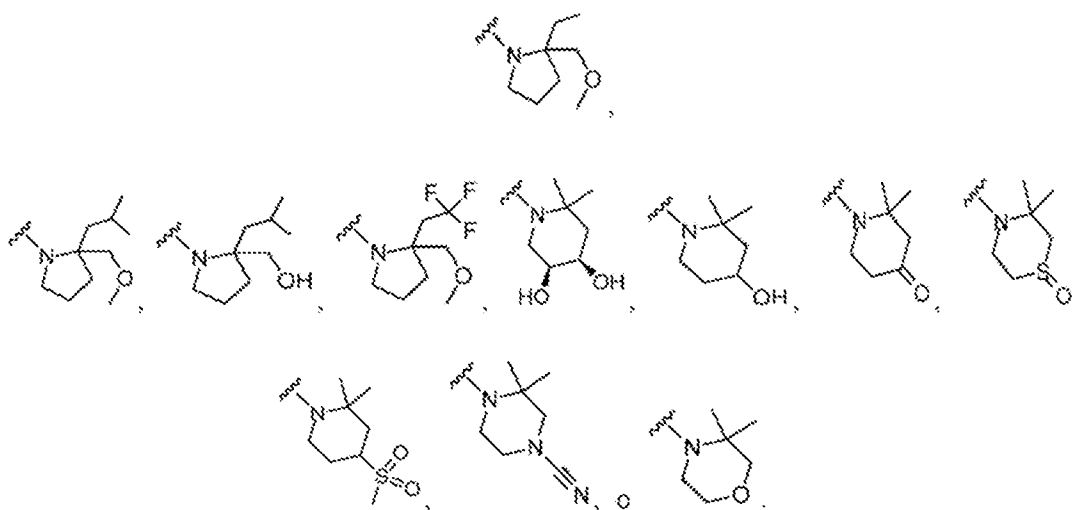
[0104] En ciertas formas de realización, R^5 y R^6 , junto con el átomo al que cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0105] En determinadas formas de realización, R^5 es metilo, t-butilo,



[0106] En ciertas formas de realización, Z es N. En ciertas formas de realización, Z es N y R^5 , R^6 y Z junto con los átomos a los que cada uno está unido forman un anillo heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, Z es N y el anillo formado por Z, R^5 y R^6 es



[0107] En determinadas formas de realización, R^6 es hidrógeno.

[0108] En ciertas formas de realización, R^6 es alifático C_{1-6} , arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0109] En determinadas formas de realización, R^6 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un arilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^6 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0110] En determinadas formas de realización, R^6 es alifático C_{1-6} . En determinadas formas de realización, R^6 es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0111] En determinadas formas de realización, R^6 es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,

fleexatinilo, fleexazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, pirangilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazololo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinil, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidínilo o xantenilo; cada uno de estos se reemplaza opcionalmente.

[0112] En determinadas formas de realización, R⁶ es hidrógeno.

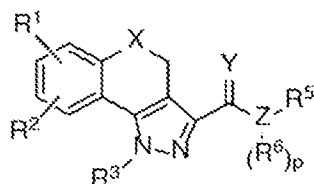
[0113] En determinadas formas de realización, R⁶ es metilo o t-butilo.

[0114] En determinadas formas de realización, n es 0. En determinadas formas de realización, n es 1. En determinadas formas de realización, n es 2.

[0115] En determinadas formas de realización, p es 0. En determinadas formas de realización, p es 1.

[0116] En ciertas formas de realización, cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Z, n y p es como se define anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

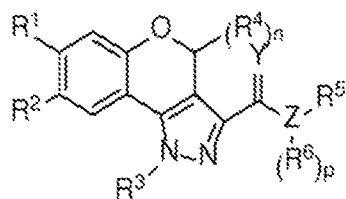
[0117] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula II-a,



II-a;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁵, R⁶, X, Y, Z y p es como se definió anteriormente y se describe en formas de realización, clases y subclases anteriores y presentes en el presente, solos o en combinación.

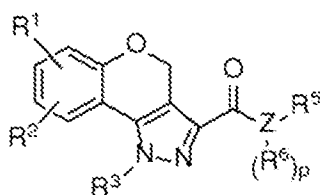
[0118] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula II-b,



II-b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, Z, n y p es como se define anteriormente y se describe en formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

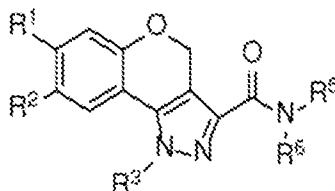
[0119] En ciertas formas de realización, el compuesto es de fórmula II-c:



II-c;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Z y p es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en este documento, solos o en combinación.

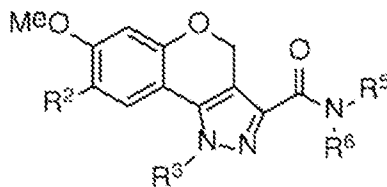
[0120] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula **II-d**:



II-d;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solo o en combinación.

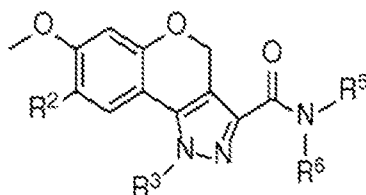
[0121] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula **II-e**:



II-e;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^2 , R^3 , R^5 y R^6 es como se definió anteriormente y se describe en formas de realización, clases y subclases anteriores y en el presente documento, solos o en combinación.

[0122] También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula **II-f**:

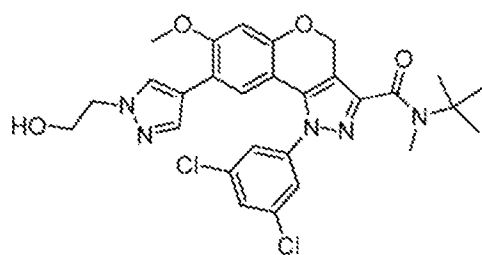


II-f;

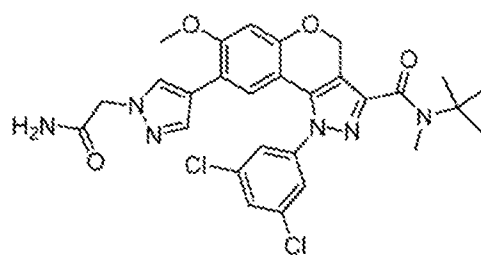
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es alifático C_{1-6} , -OR, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; R^3 es un tiofenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R^5 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^6 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o -SOaR; o R^5 y R^6 , junto con el átomo al que cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0123] En determinadas formas de realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la **Tabla 1**.

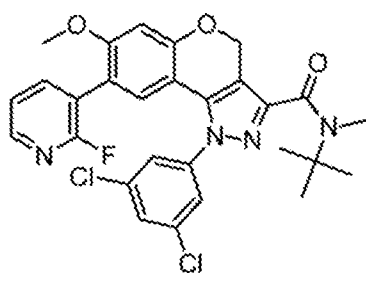
Tabla 1. Compuestos ejemplares de la invención.



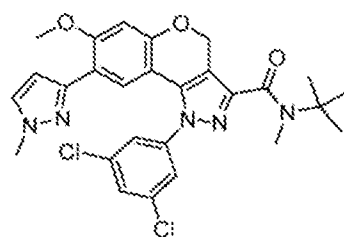
1



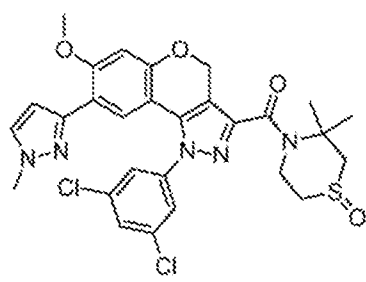
2



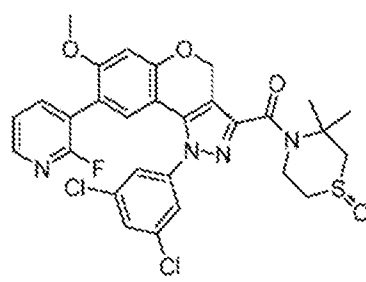
3



4



5

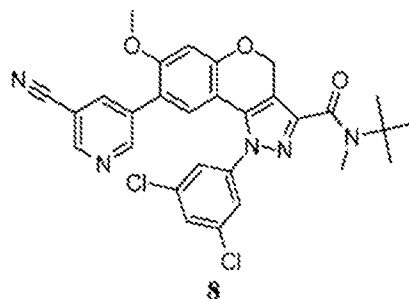
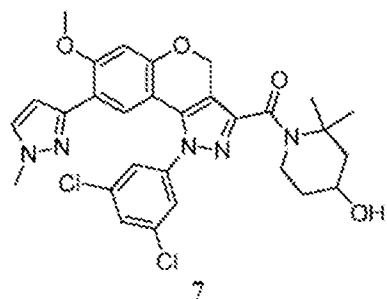


6

5

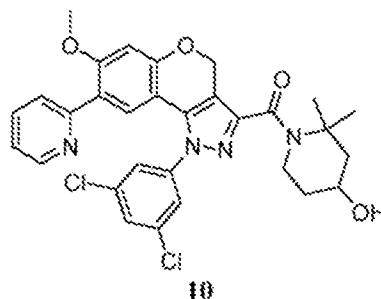
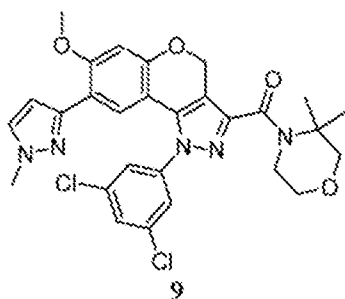
10

15



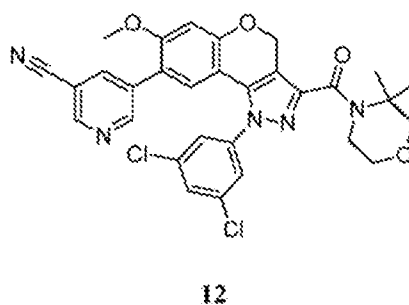
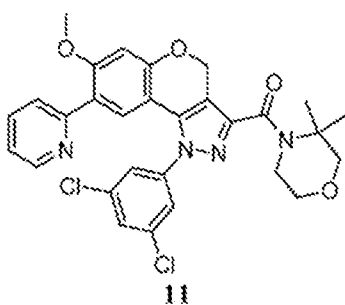
20

25



30

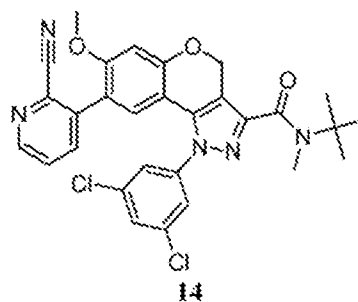
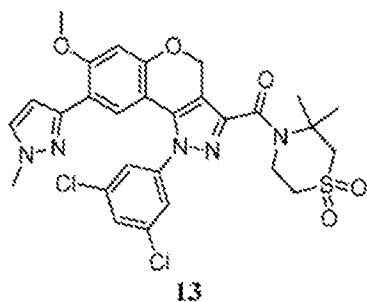
35

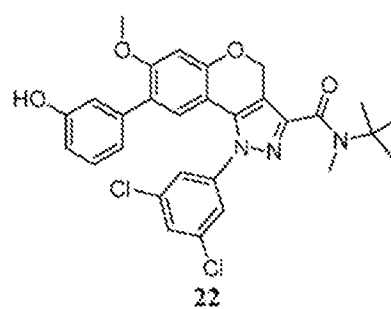
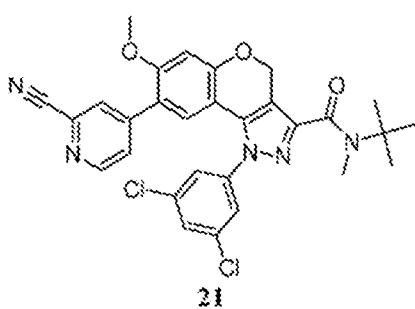
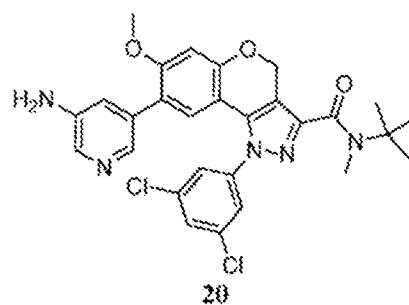
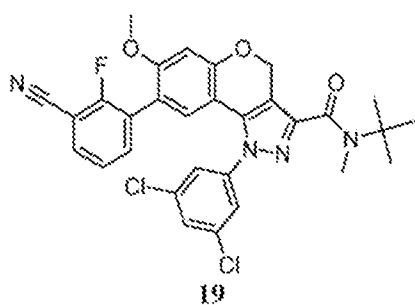
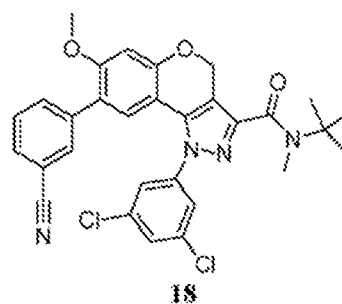
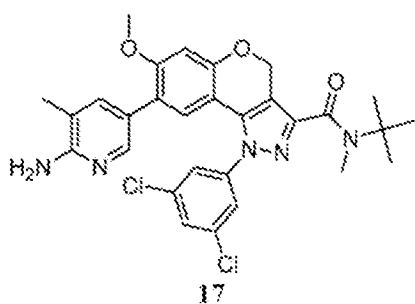
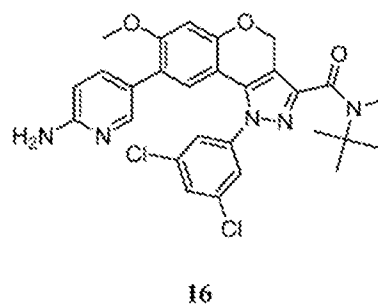
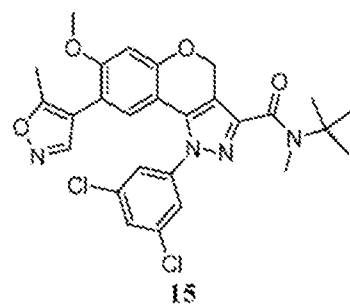


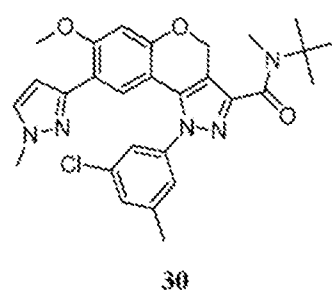
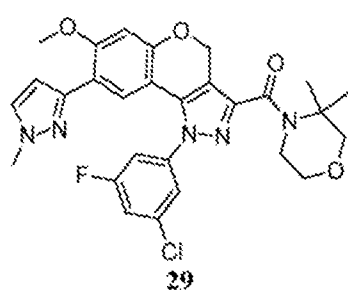
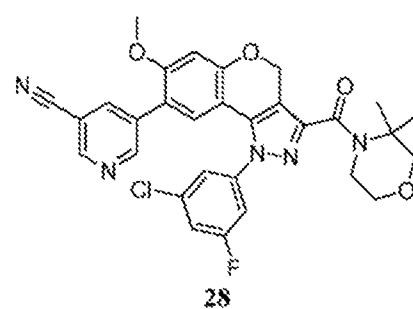
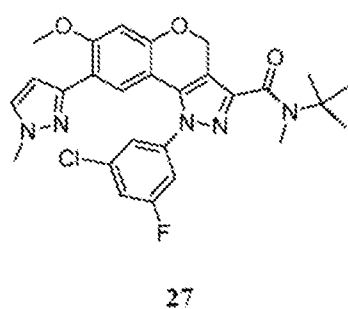
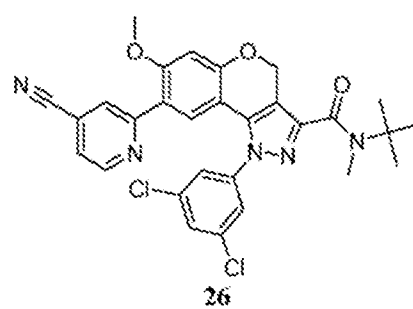
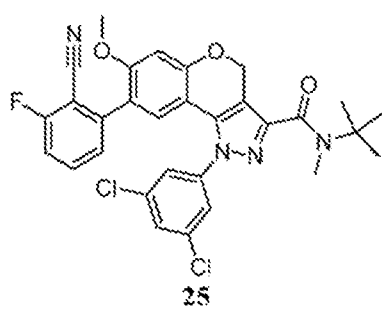
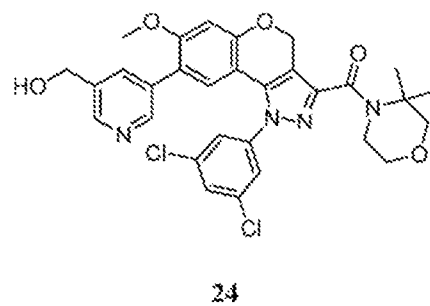
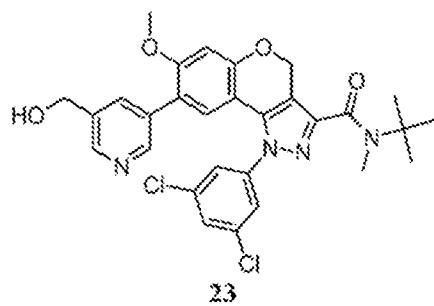
40

45

50



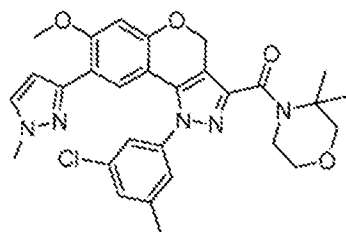




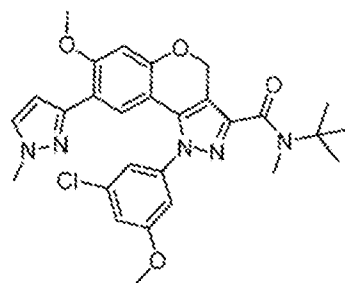
5

10

15



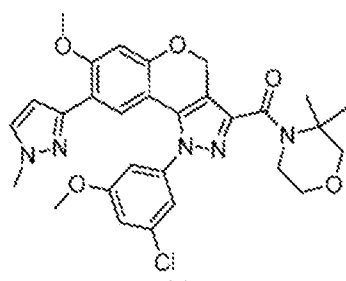
31



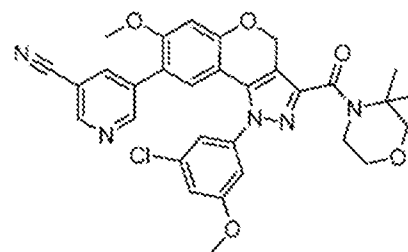
32

20

25



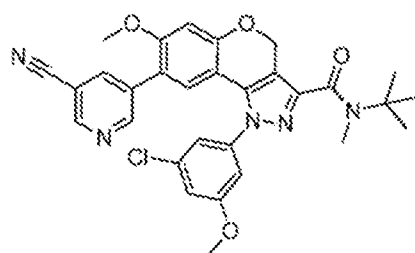
33



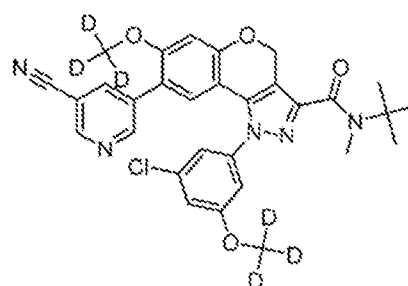
34

30

35



35

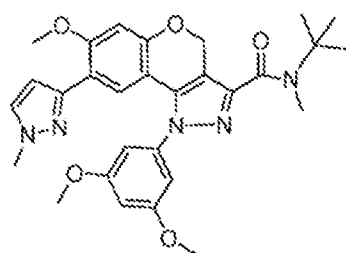


36

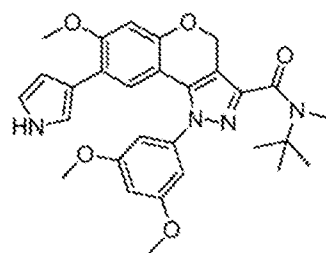
40

45

50



37

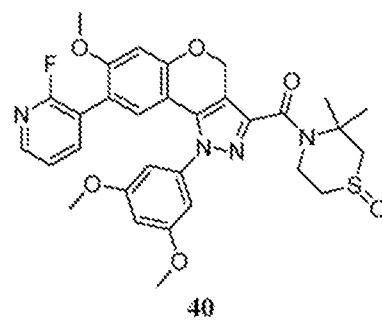
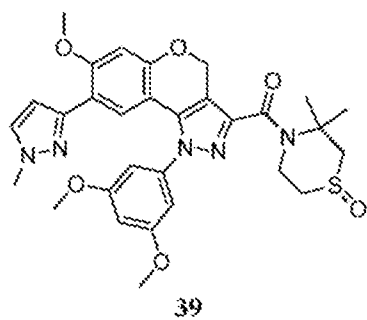


38

5

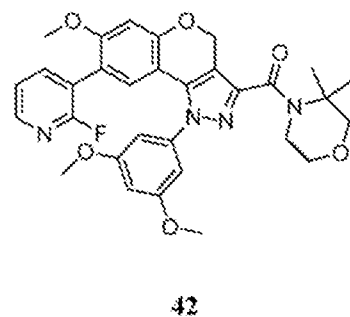
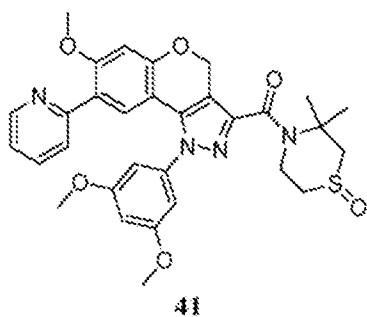
10

15



20

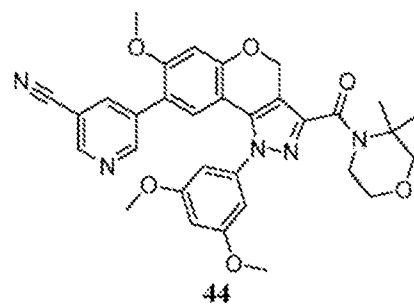
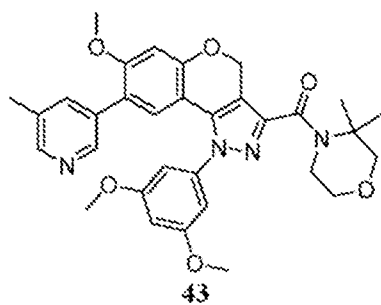
25



30

35

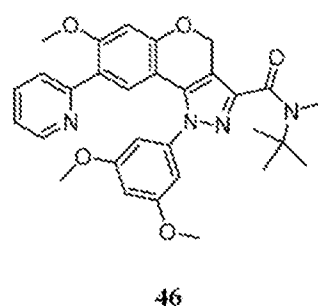
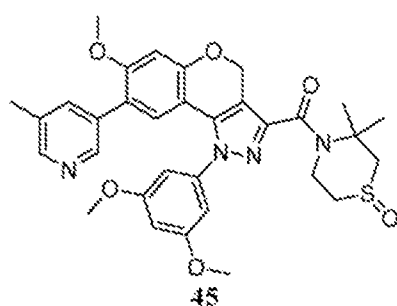
40

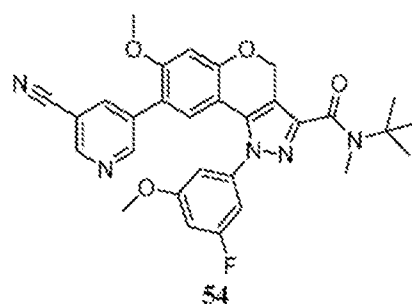
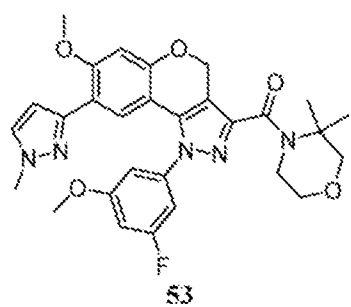
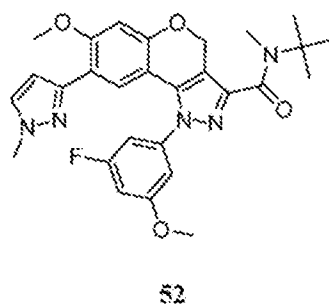
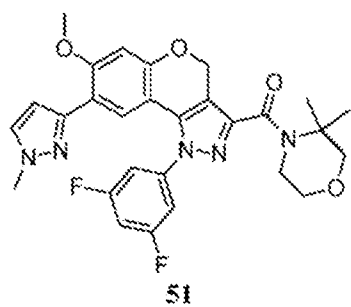
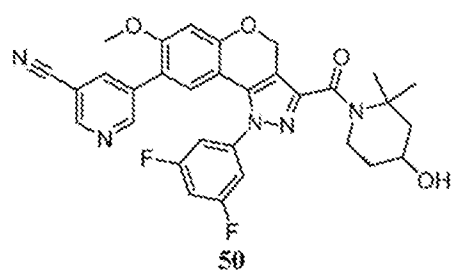
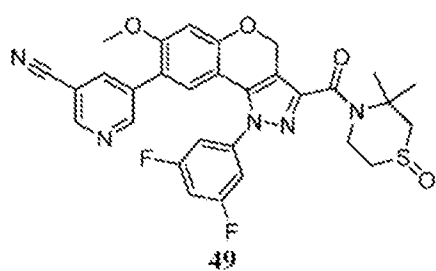
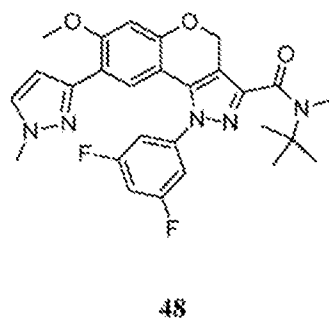
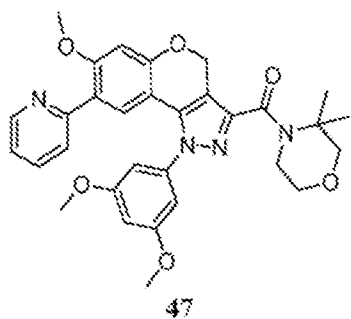


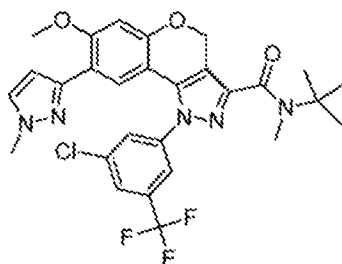
45

50

55





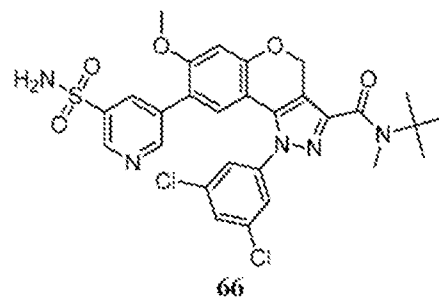
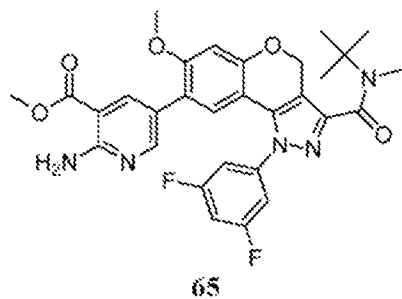


64

5

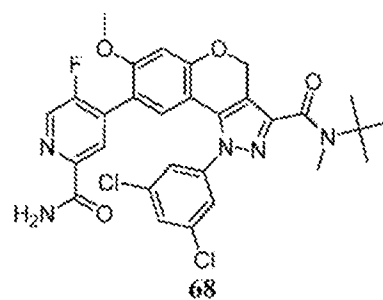
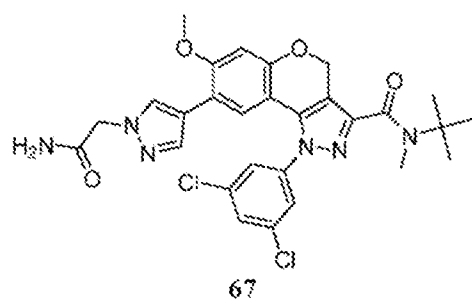
10

15



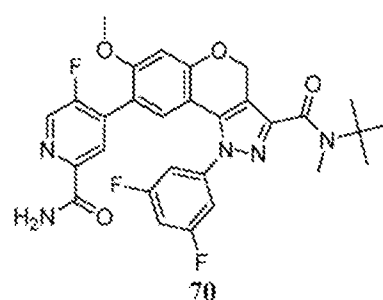
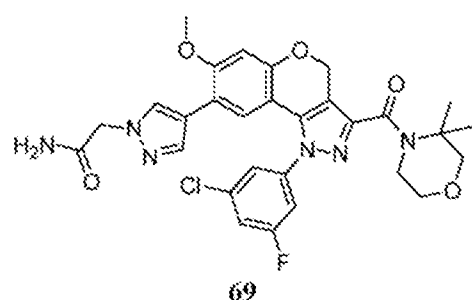
20

25



30

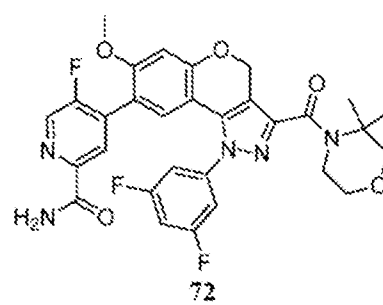
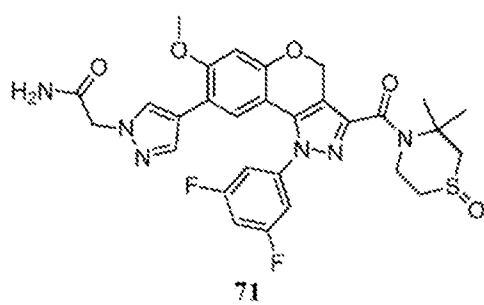
35



40

45

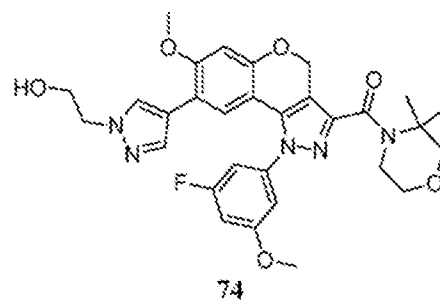
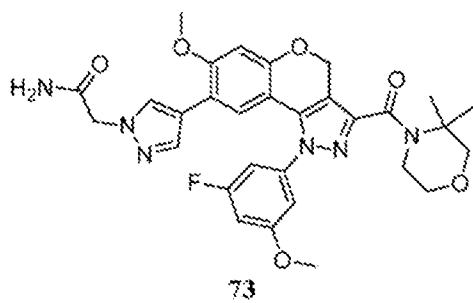
50



5

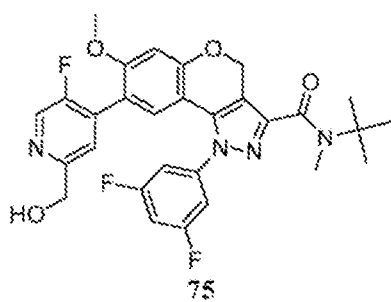
10

15



20

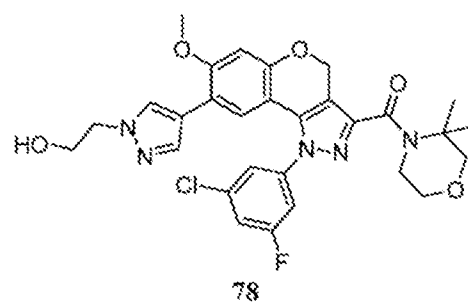
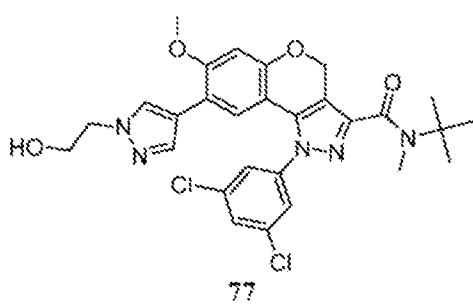
25



30

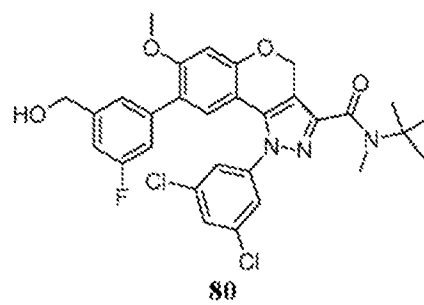
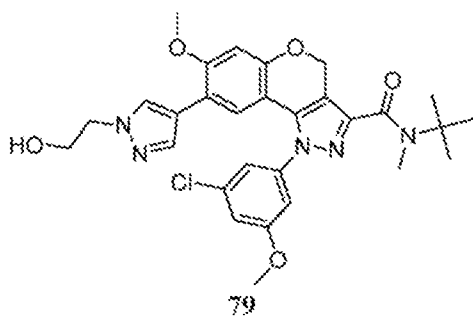
35

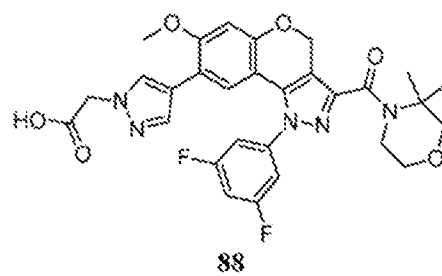
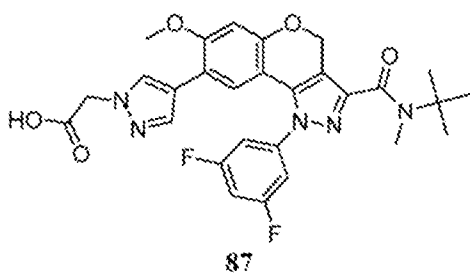
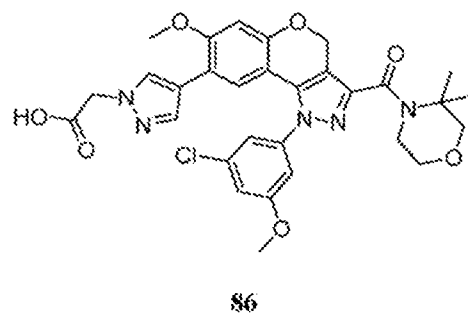
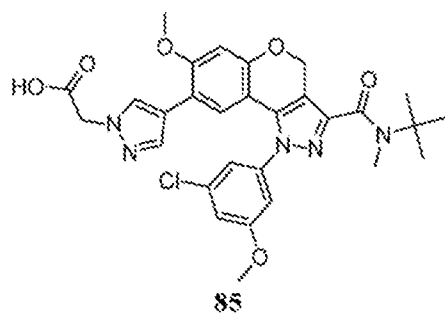
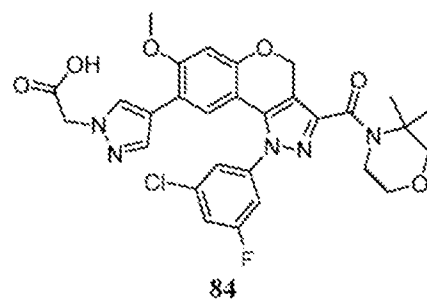
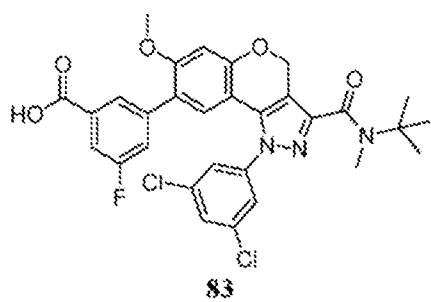
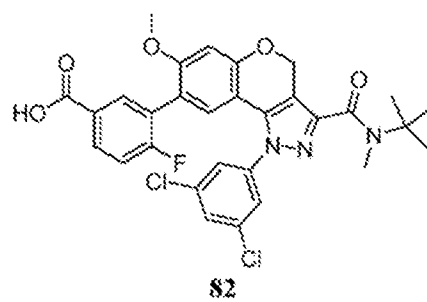
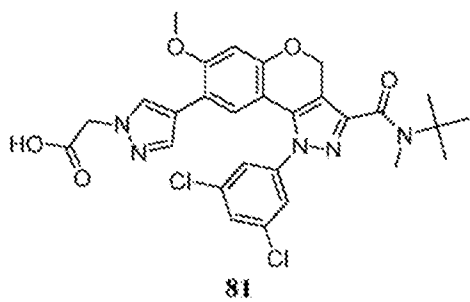
40

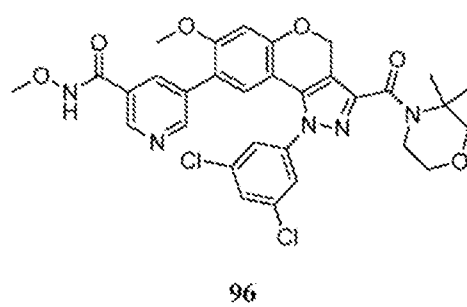
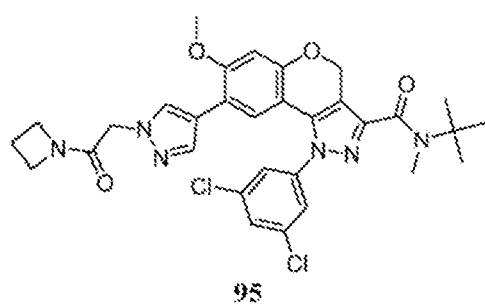
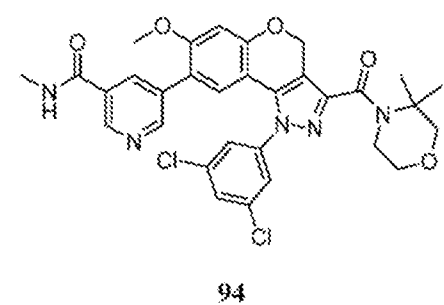
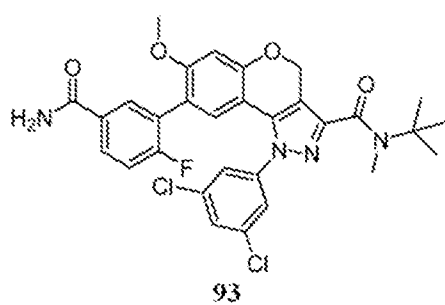
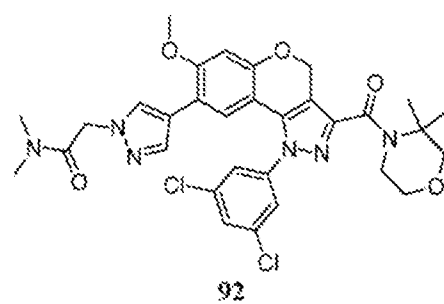
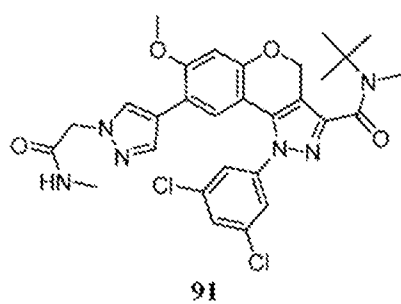
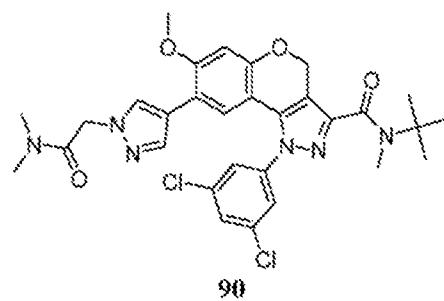
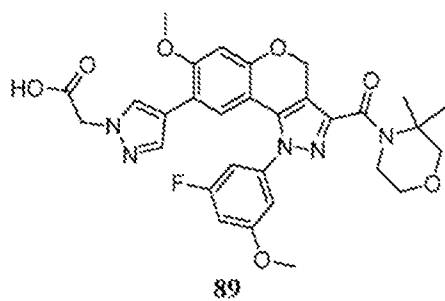


45

50







5

10

15

20

25

30

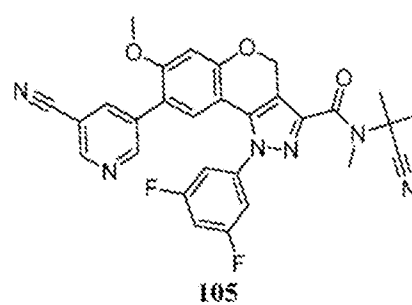
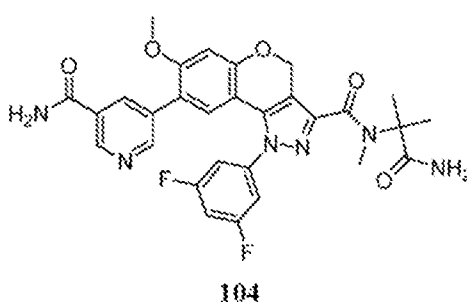
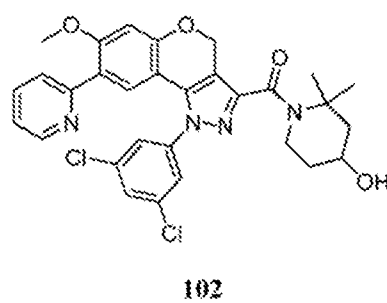
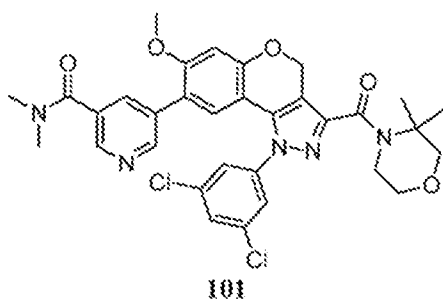
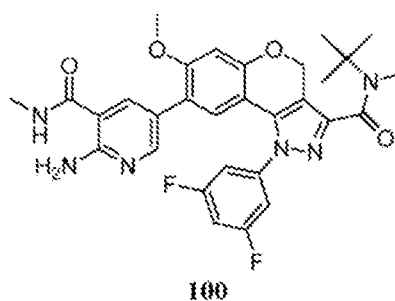
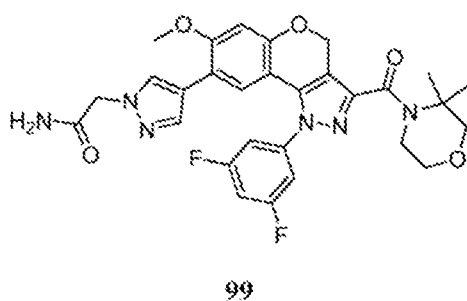
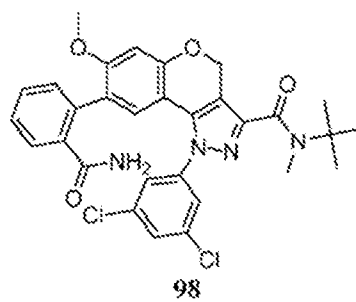
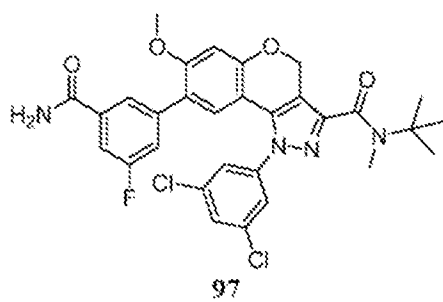
35

40

45

50

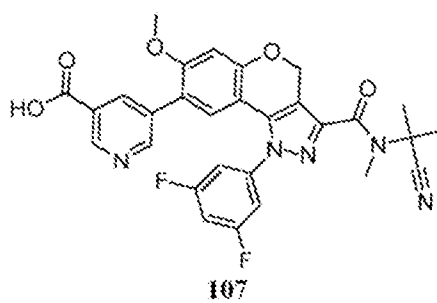
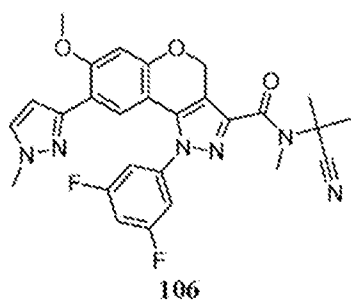
55



5

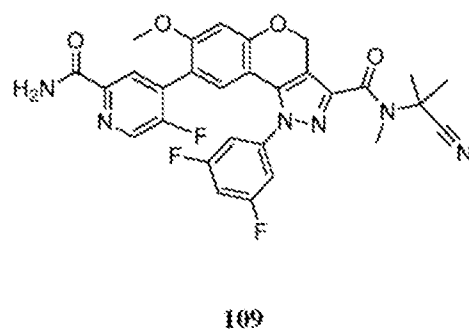
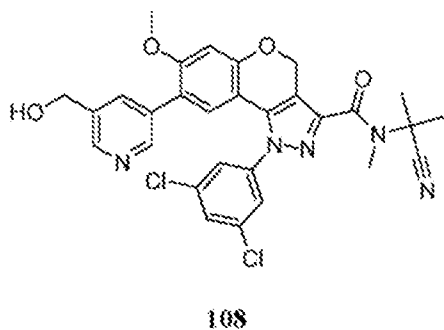
10

15



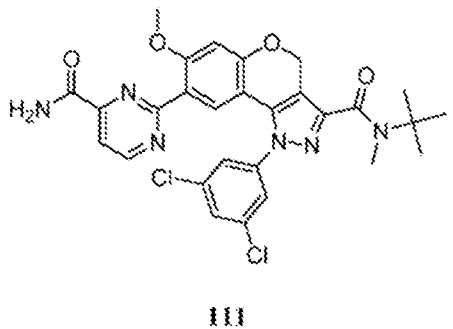
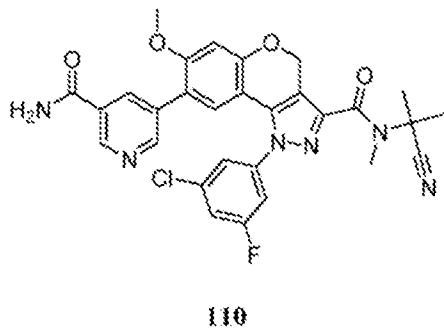
20

25



30

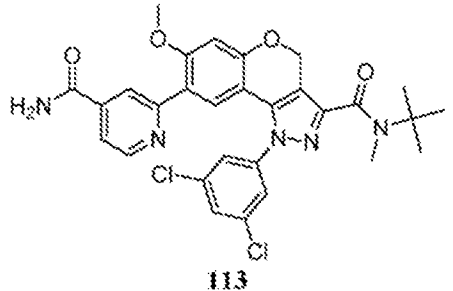
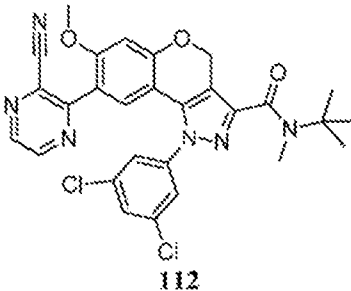
35



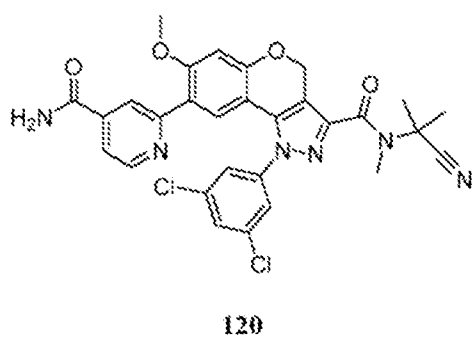
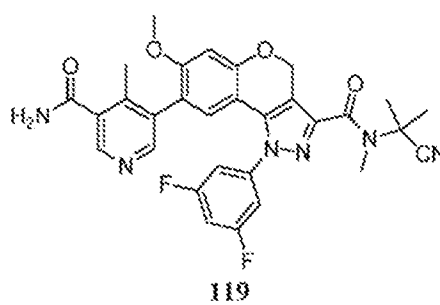
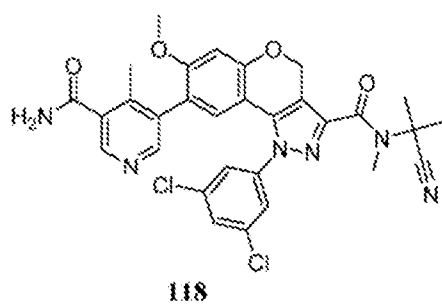
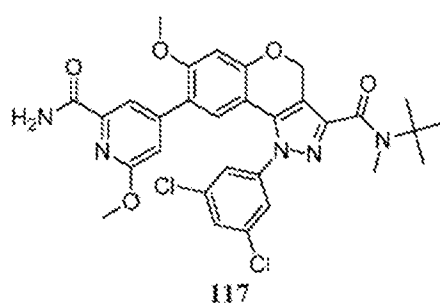
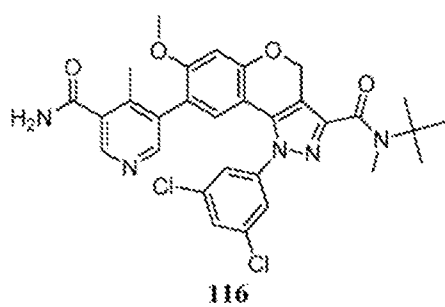
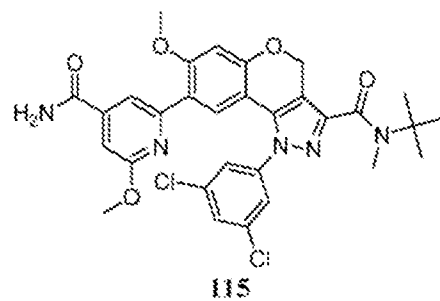
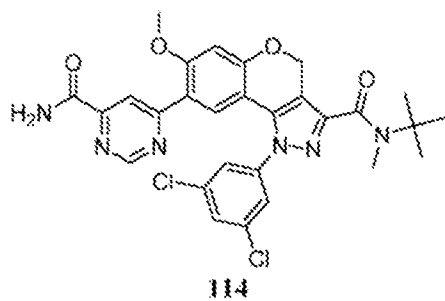
40

45

50



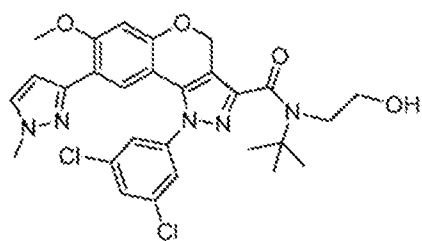
55



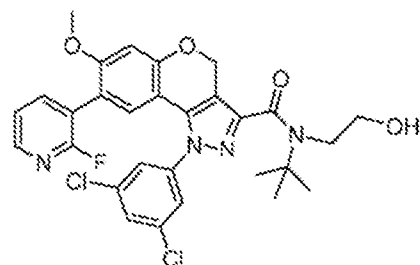
5

10

15



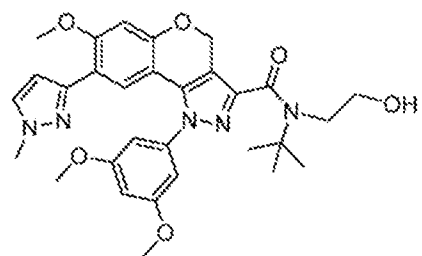
122



123

20

25



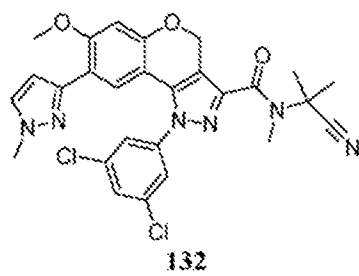
124

30

5

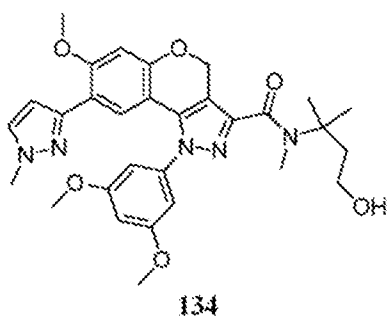
10

15

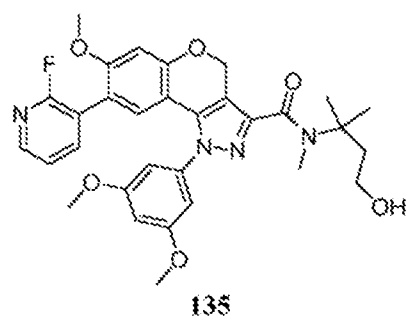


20

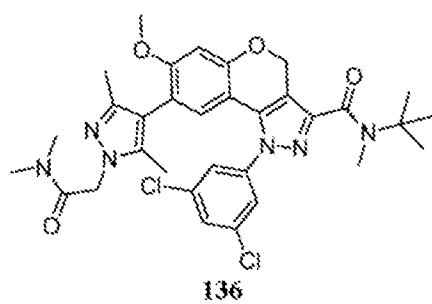
25



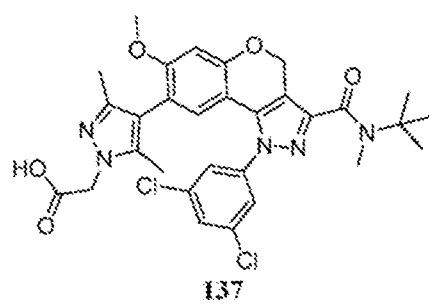
30



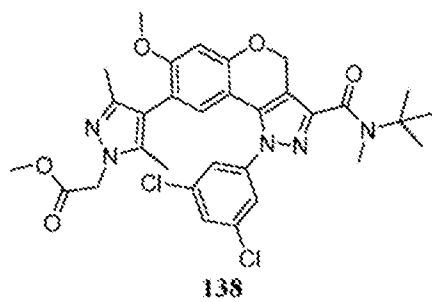
35



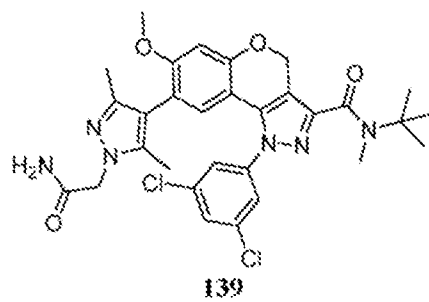
40



45



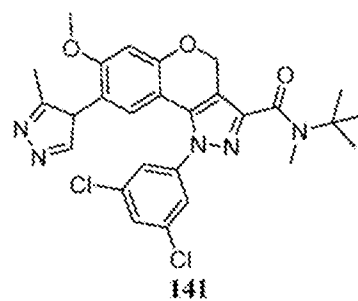
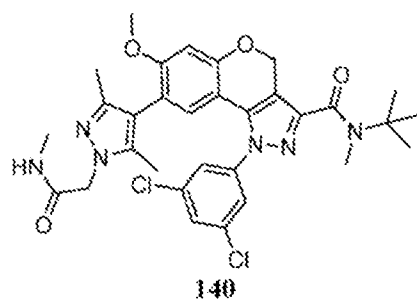
50



5

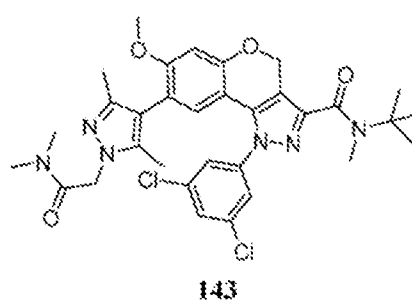
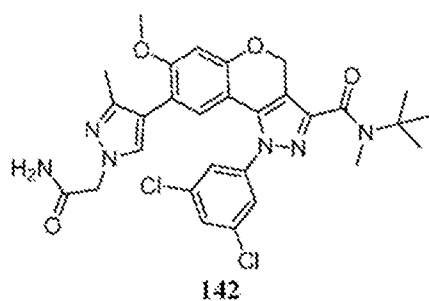
10

15



20

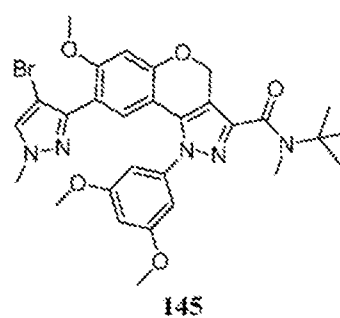
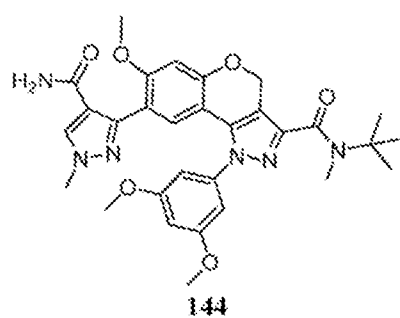
25



30

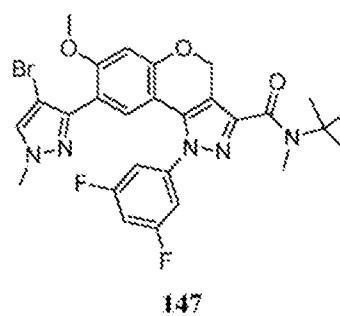
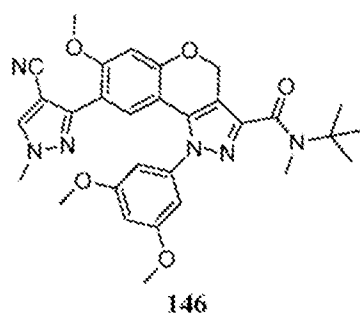
35

40



45

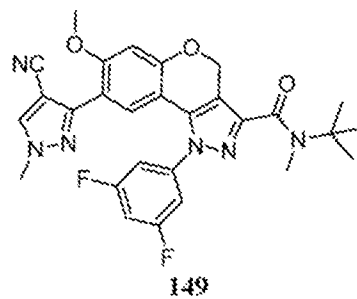
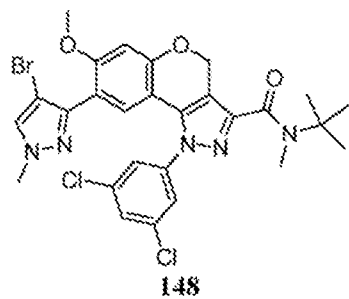
50



5

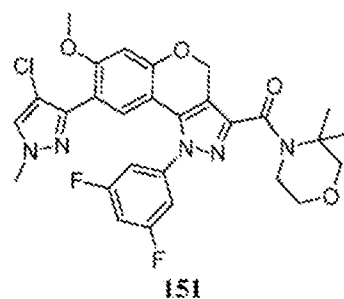
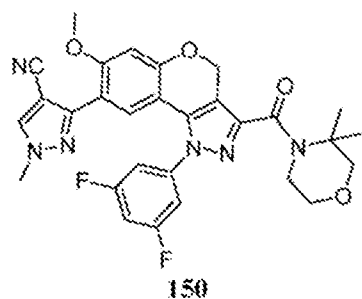
10

15



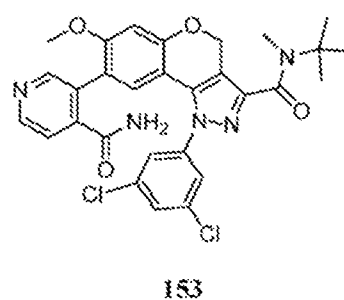
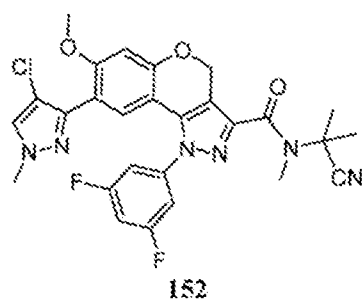
20

25



30

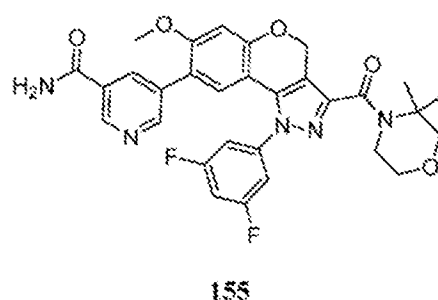
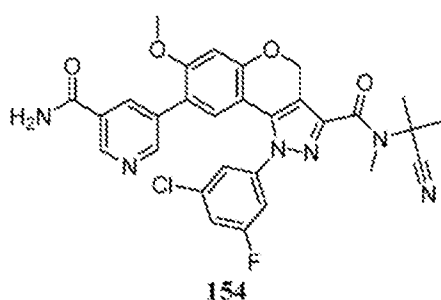
35



40

45

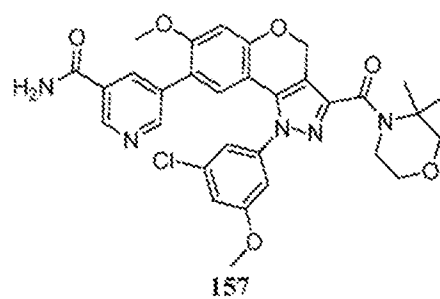
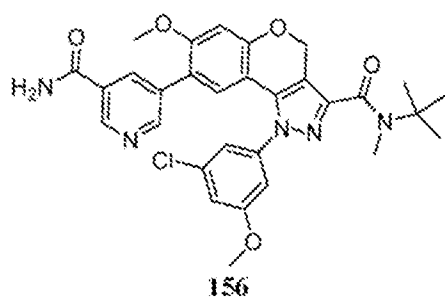
50



5

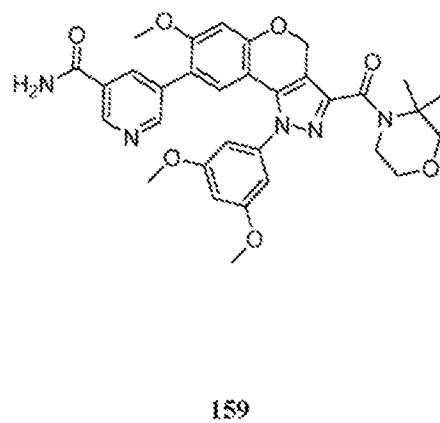
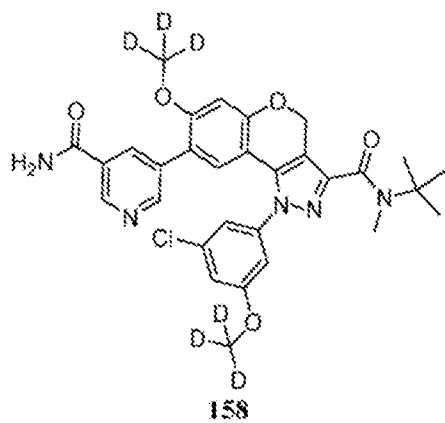
10

15



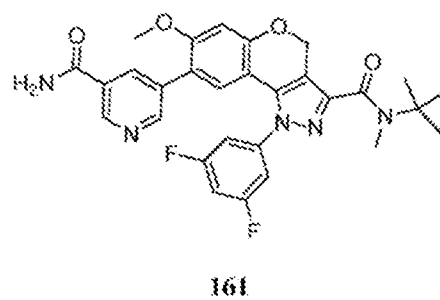
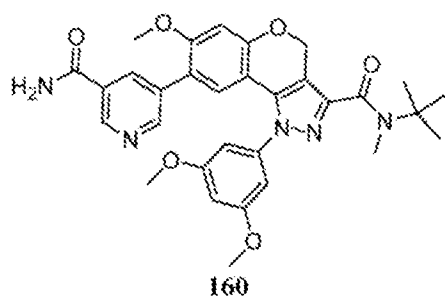
20

25



35

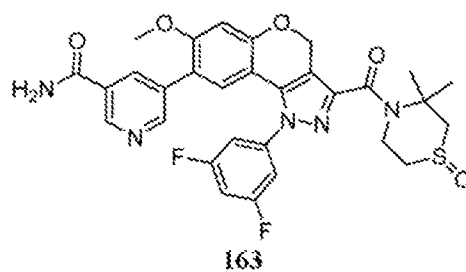
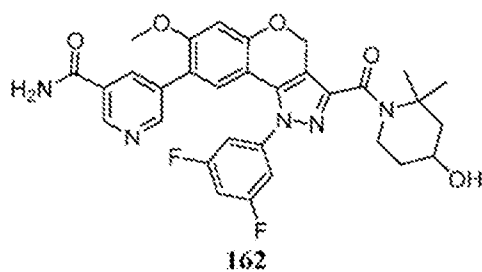
40



45

50

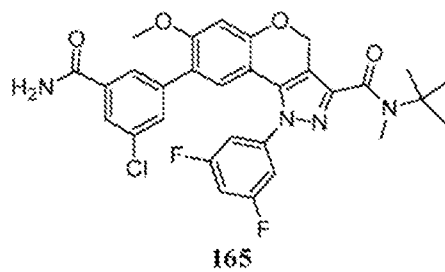
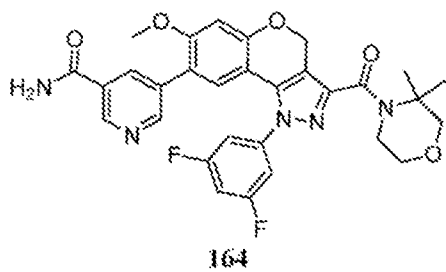
55



5

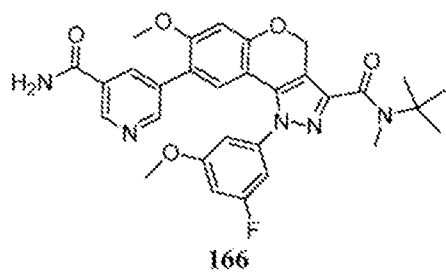
10

15



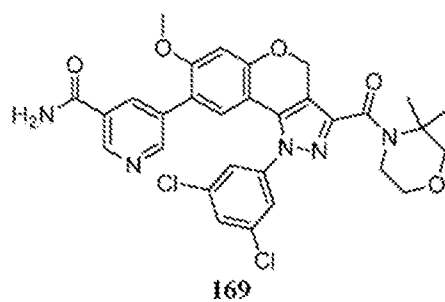
20

25



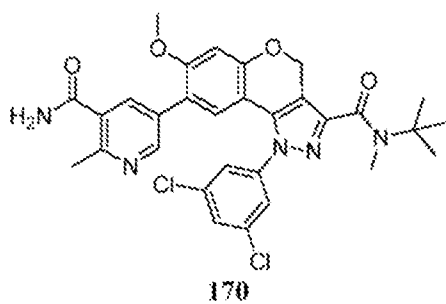
30

35

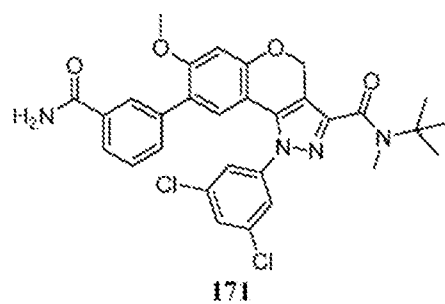


40

45



50



5

10

15

20

25

30

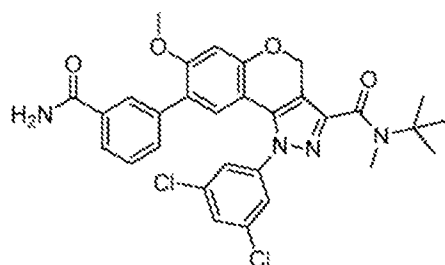
35

40

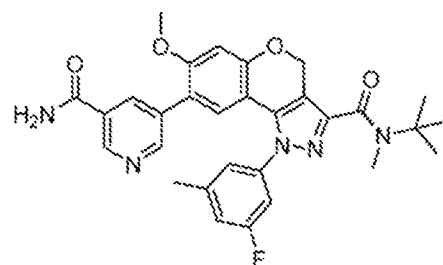
45

50

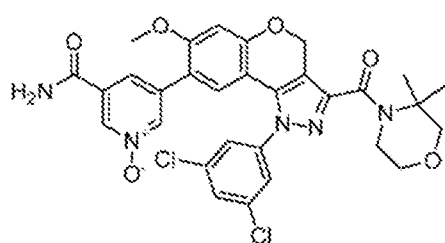
55



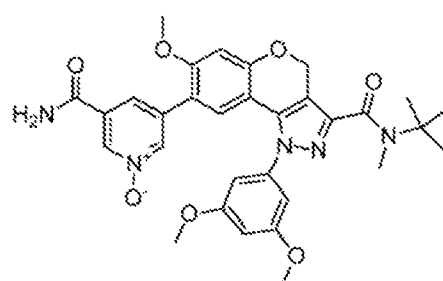
172



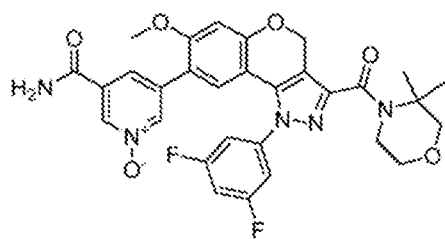
173



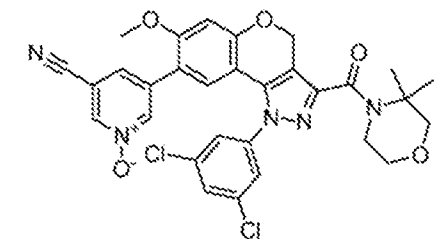
174



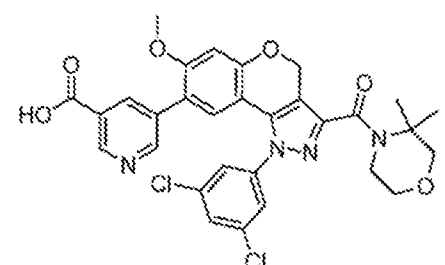
175



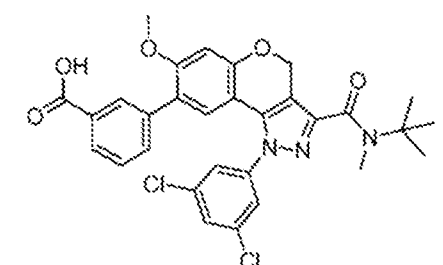
176



177



178

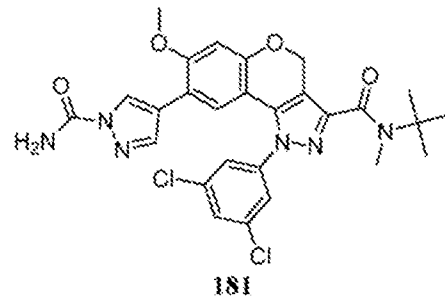
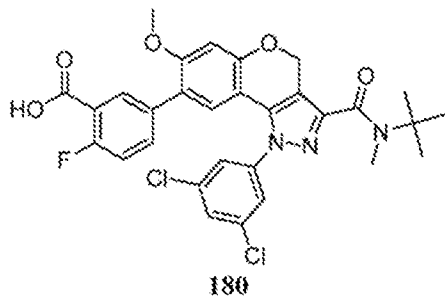


179

5

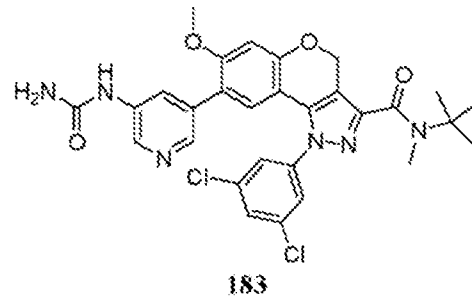
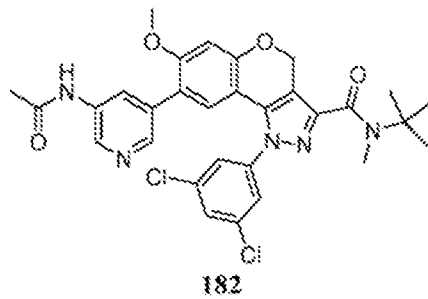
10

15



20

25

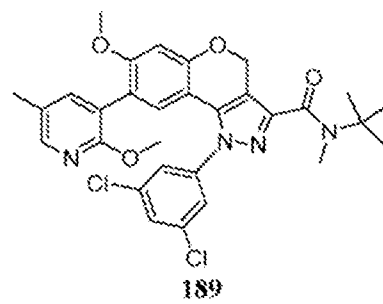
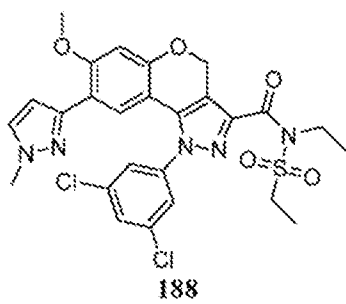


30

35

40

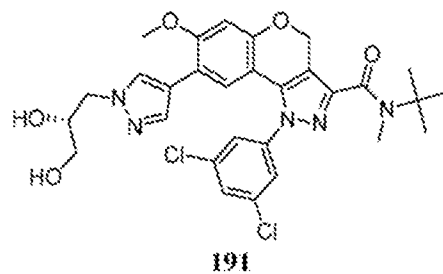
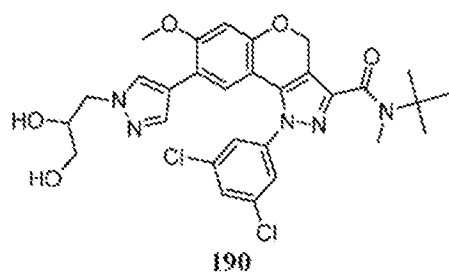
45



5

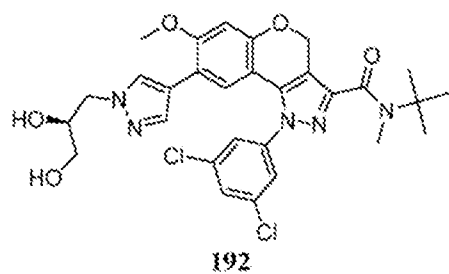
10

15

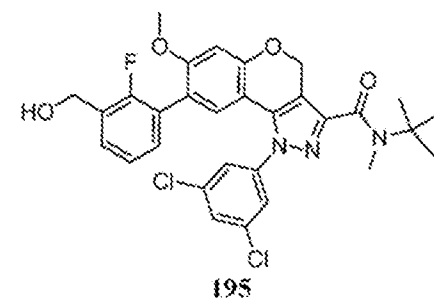


20

25

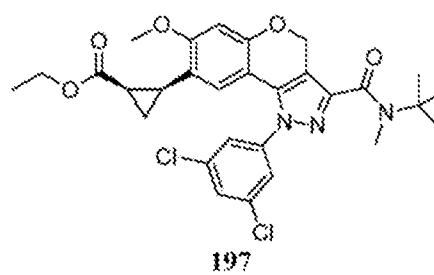
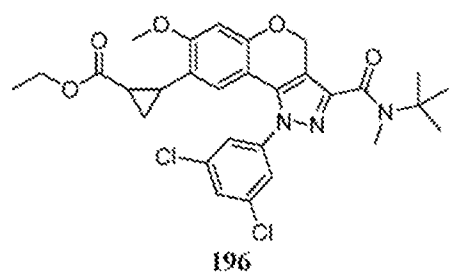


30



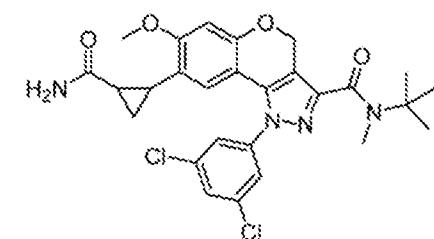
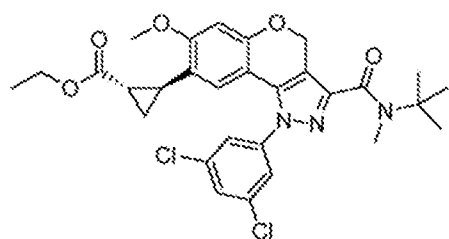
40

45

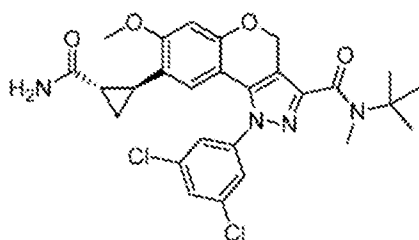


50

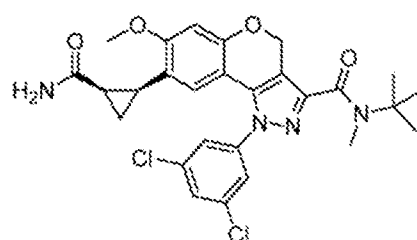
55



198

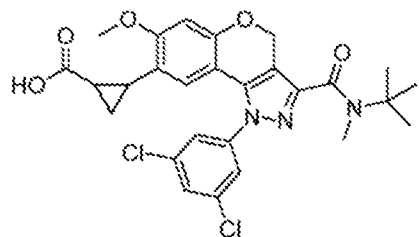


199



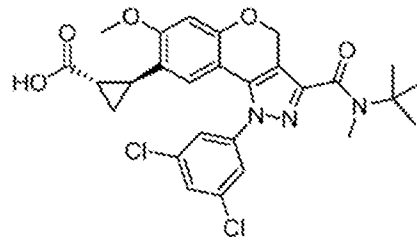
201

200

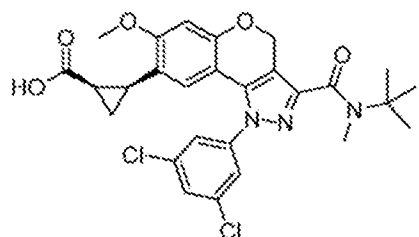


202

203

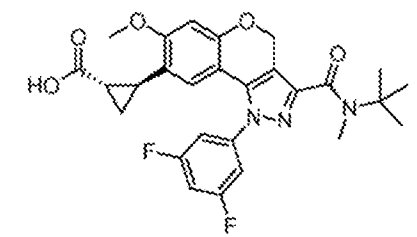


204

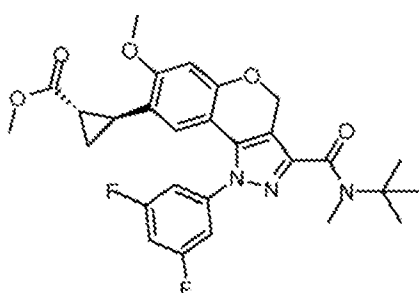


(±)

205



206



(±)

[0124] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los representados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0125] Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo, radical, carga o contraión unido. Los expertos en la técnica son conscientes de que dichas representaciones pretenden indicar que el heteroátomo está unido a hidrógeno (p. ej.,



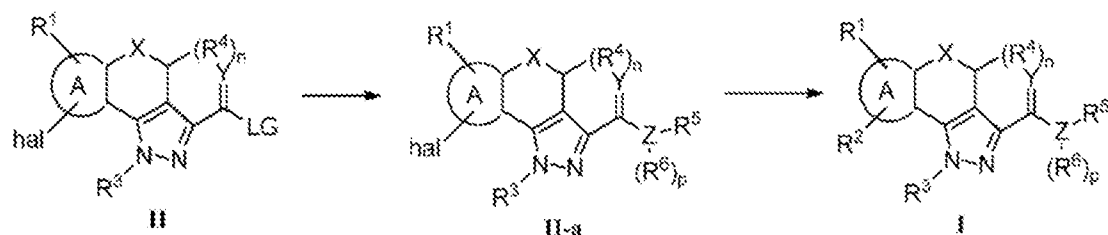
se entiende que es



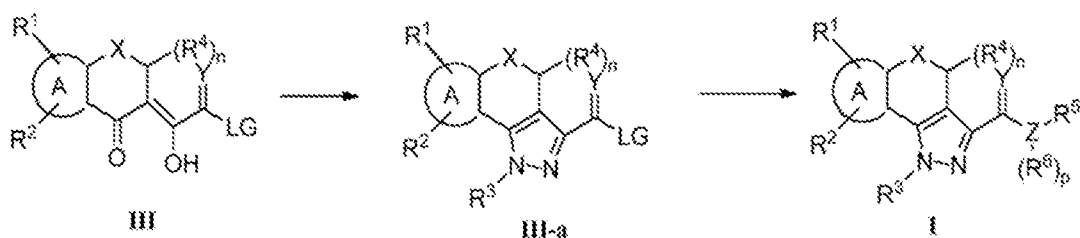
).

[0126] En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los Esquemas A-C siguientes. En los Ejemplos siguientes se proporcionan ejemplos más específicos de compuestos elaborados utilizando los Esquemas A-C.

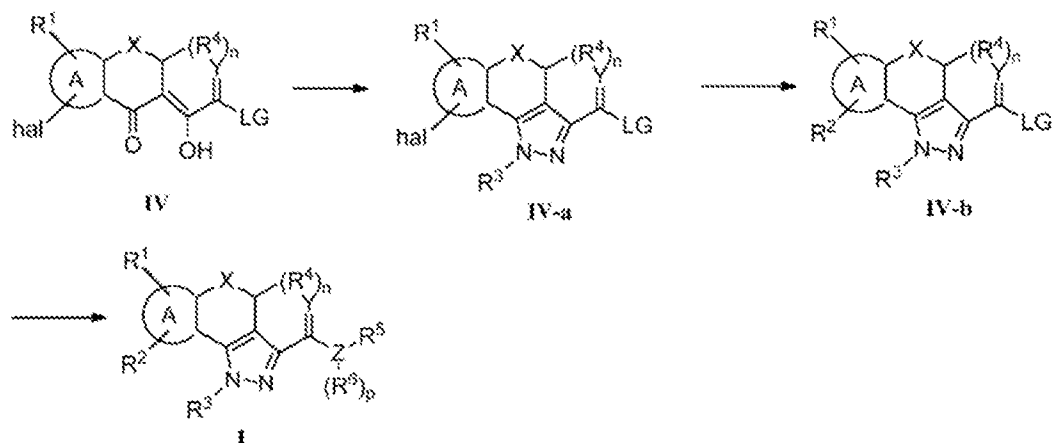
Esquema A



Esquema B



Esquema C



4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[0127] Según otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para modular de manera mensurable FSHR, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para modular de forma mensurable FSHR, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En

determinadas formas de realización, se formula una composición de esta invención para su administración a un paciente que necesita dicha composición.

[0128] El término "paciente" o "sujeto", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

[0129] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los vehículos, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las composiciones de esta invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0130] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o un residuo del mismo.

[0131] Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se formulan según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se emplean se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

[0132] Para este fin, cualquier aceite fijo suave empleado incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también contienen un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar para los fines de la formulación.

[0133] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable. Formas de dosificación orales ejemplares son cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, opcionalmente también se añaden determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[0134] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0135] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se administran por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

[0136] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se utilizan parches tópicos transdérmicos.

[0137] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables siempre que se formulen en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos

ejemplares para la administración tópica de compuestos de este son aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0138] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0139] Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

[0140] La cantidad de compuestos de la presente invención que se combinan opcionalmente con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

[0141] También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0142] En determinadas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la invención para su uso en un método para agonizar alostéricamente FSHR, o un mutante del mismo, de manera positiva en un paciente o en una muestra biológica que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o ponerse en contacto con dicha muestra biológica con un compuesto según la invención.

[0143] En determinadas formas de realización, la invención se dirige al uso de compuestos de la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para modular un receptor de FSH, particularmente en presencia de FSH. El término "modulación" denota cualquier cambio en la transducción de señales mediada por FSHR, que se basa en la acción de compuestos inventivos específicos capaces de interactuar con el objetivo de FSHR de tal manera que hace posible el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por una afinidad tan alta por FSHR, que garantiza una unión fiable y preferiblemente una modulación alostérica positiva de FSHR. En determinadas formas de realización, las sustancias son mono-específicas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el único objetivo FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" - sin estar limitado al mismo - se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, particularmente unión o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares iónicos, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor, y similares. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción receptor/ligando se caracteriza por una alta afinidad, una alta selectividad y una reactividad cruzada mínima o incluso nula con otras moléculas diana para excluir impactos no sanos y nocivos para el sujeto tratado.

[0144] En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en un método para modular un receptor de FSH, y en particular de una manera alostérica positiva, en la que se pone en contacto un sistema capaz de expresar el receptor de FSH, en presencia de FSH, con al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, en condiciones tales que dicho receptor de FSH esté modulado. En determinadas formas de realización, la modulación es de manera alostérica positiva. En determinadas formas de realización, el sistema es un sistema celular. En otras formas de realización, el sistema es una traducción in vitro que se basa en la síntesis de proteínas sin células vivas. El sistema celular se define como cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por tanto, el sistema celular puede seleccionarse del grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. En determinadas formas de realización, el método para modular un receptor de FSH se realiza in vitro. Las enseñanzas anteriores de la presente especificación con respecto a los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), incluyendo cualquiera de sus formas de realización, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) y sus sales cuando utilizado en el método para modular FSHR. Las enseñanzas anteriores de la presente

especificación con respecto a los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), incluyendo cualquiera de sus formas de realización, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) y sus sales cuando utilizado en el método para modular FSHR.

5 **[0145]** En determinadas formas de realización, los compuestos según la invención exhiben una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo ensayos como se describe en el presente documento o en la técnica anterior (ver, por ejemplo, WO 2002/09706). En tales ensayos, los compuestos según la invención exhiben y provocan preferiblemente un efecto agonista. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención tienen una actividad agonista de FSHR, expresada mediante un estándar CE_{50} , de menos de 10 5 μM . En determinadas formas de realización, menos de 1 μM . En determinadas formas de realización, menos de 0,5 μM . En determinadas formas de realización, menos de 0,1 μM . " CE_{50} " es la concentración eficaz de un compuesto a la que se obtendría el 50 % de la respuesta máxima de la obtenida con FSH.

15 **[0146]** Como se analiza en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades, incluidos los trastornos de fertilidad. Los trastornos/enfermedades tratados por los compuestos/composiciones de la invención incluyen, entre otros, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormona pituitaria, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de LH, subunidad beta anormal de FSH, lesiones masivas, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en 20 hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, infecciones, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (iatrogénico), silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante interacción con una o 25 más de dichas vías de señalización. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos según la invención como moduladores, preferiblemente agonistas, más preferiblemente moduladores alostéricos positivos, de las vías de señalización aquí descritas, preferiblemente de la vía de señalización mediada por FSHR. Se supone que los compuestos de la invención se unen al dominio del receptor intracelular sin una interacción competitiva con la FSH, pero actúan como un potenciador alostérico de la FSH en su receptor. La interacción no competitiva se refiere a la naturaleza de la actividad 30 agonista exhibida por los compuestos de la invención, en donde los compuestos activan FSHR sin reducir sustancialmente la magnitud de la unión de FSH a FSHR.

[0147] En determinadas formas de realización, la invención está dirigida a la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida, incluida la 35 fertilización in vitro, el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina, incluidos algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

[0148] Otro objeto de la invención es proporcionar al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables para su uso en un método para tratar enfermedades que son causadas, mediadas y/o 40 propagadas por la actividad FSHR. en el que al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables se administran a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En determinadas formas de realización, la invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en un método para tratar trastornos de la fertilidad, en el que al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables se administran a un mamífero que necesita 45 dicho tratamiento. En determinadas formas de realización, el compuesto se administra en una cantidad eficaz como se define anteriormente. En determinadas formas de realización, el tratamiento es una administración oral.

[0149] En determinadas formas de realización, el método de tratamiento tiene como objetivo lograr la inducción de la ovulación y/o la hiperestimulación ovárica controlada. En otra forma de realización más, el método de tratamiento forma 50 la base para un método para fertilización in vitro que comprende las etapas de: (a) tratar a un mamífero según el método de tratamiento descrito anteriormente, (b) recolectar óvulos de dicho mamífero, (c) fertilizar dichos óvulos, y (d) implantar dichos óvulos fertilizados en un mamífero huésped. El mamífero huésped puede ser el mamífero tratado (es decir, el paciente) o un sustituto. La enseñanza anterior de la invención y sus formas de realización es válida y aplicable sin restricciones a los métodos de tratamiento si es conveniente.

55 **[0150]** El método de tratamiento descrito en el presente documento se puede realizar in vitro o in vivo. La susceptibilidad de una determinada célula al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse especialmente mediante ensayos in vitro, ya sea en el marco de una investigación o de una aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un período de tiempo 60 que es suficiente para permitir que los agentes activos modulen la actividad de FSHR, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento in vitro se puede llevar a cabo utilizando células cultivadas de una muestra de biopsia o de una línea celular. En un aspecto preferido de la invención, se estimula la maduración de una célula folicular. Las células viables que quedan después del tratamiento se cuentan y se procesan adicionalmente.

65 **[0151]** El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los

modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

[0152] Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de determinadas etapas de la cascada de transducción de señales, se pueden utilizar compuestos que interactúan para modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para probar rutas de transducción de señales dependientes de FSHR en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

[0153] El uso según los párrafos anteriores de la especificación podrá realizarse tanto en modelos in vitro como in vivo. La modulación puede monitorizarse mediante las técnicas descritas en el transcurso de la presente especificación. En determinadas formas de realización, el uso in vitro se aplica preferentemente a muestras de seres humanos que padecen trastornos de fertilidad. Las pruebas de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos hacen posible la selección del ingrediente activo que mejor se adapta al tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis in vivo del derivado elegido se preajusta ventajosamente a la susceptibilidad a FSHR y/o gravedad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos in vitro. Por tanto, la eficacia terapéutica aumenta notablemente. Además, se considera válida y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la modulación de la actividad FSHR si es conveniente.

[0154] La invención también se refiere al uso de compuestos según la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad FSHR. Además, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de FSHR. En determinadas formas de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula (I) o sus sales fisiológicamente aceptables, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por FSHR.

[0155] Además, los compuestos de fórmula (1) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos se pueden emplear como intermediarios para la preparación de otros ingredientes activos de medicamentos. El medicamento se prepara preferiblemente de una manera no química, por ejemplo combinando el ingrediente activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con una o más sustancias activas diferentes en una forma apropiada. forma de dosificación.

[0156] Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento y/o seguimiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad FSHR. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o seguimiento de trastornos de la fertilidad. Las enseñanzas anteriores de la presente especificación con respecto a los compuestos de fórmula (1), incluyendo cualquier forma de realización preferida de los mismos, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o seguimiento de trastornos de fertilidad.

[0157] Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden administrarse antes o después de la aparición de una enfermedad una o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos antes mencionados del uso inventivo se utilizan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o devuelve a la normalidad, ya sea parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de una enfermedad o condición patológica. La monitorización se considera un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o los síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el mismo compuesto o compuestos diferentes. Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados con la actividad de FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surgen y continúan. En determinadas formas de realización, los trastornos son trastornos de la fertilidad.

[0158] En el sentido de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto presenta alguna condición previa para las condiciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, como por ejemplo una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente transmitida.

[0159] La invención se refiere además a un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En determinadas formas de realización, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

[0160] Un "medicamento" en el sentido de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y puede usarse en profilaxis, terapia, seguimiento o cuidados posteriores de pacientes que padecen enfermedades asociadas con la actividad FSHR, de tal manera que podría establecerse, al menos temporalmente, una modificación patogénica de su estado general o del estado de determinadas regiones del organismo.

[0161] En diversas formas de realización, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro agente como ingrediente activo, que es otro compuesto de fórmula (1) o un compuesto de diferentes andamios estructurales. Los ingredientes activos se pueden utilizar de forma simultánea o secuencial. Los presentes compuestos son adecuados para combinación con agentes inductores de fertilidad conocidos. En determinadas formas de realización, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH, α -FSH (Gonal F), β -FSH, LH, hMG y citrato de 2-(4-(2-cloro-1,2-difenileténil)-fenoxi)-N,N-dietil-etanamina (citrato de clomifeno). Los expertos en la técnica conocen otros complementos de la ovulación (véase, por ejemplo, el documento WO 2002/09706) y son útiles con los compuestos de la presente invención.

[0162] En otro aspecto, la invención proporciona un kit que consiste en paquetes separados de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad eficaz de otro ingrediente activo. El kit se compone de recipientes adecuados, como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El kit puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

[0163] Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratado" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento se administra después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de una historia de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continúa después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0164] Los compuestos y composiciones, según el método de tratamiento descrito en el presente documento, se administran usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico tratante dentro del alcance de su sólido criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

[0165] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares., dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0166] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

[0167] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se formulan según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos como el ácido oleico.

[0168] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0169] Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se logra mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo petrolero. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices de microencápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

[0170] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0171] Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte y farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como, por ejemplo, glicerina, d) agentes desintegrantes como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también comprende opcionalmente agentes tampón.

[0172] También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0173] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también comprenden, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para tabletas y otros coadyuvantes para tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas opcionalmente también contienen agentes tamponadores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden tener una

composición que libere el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0174] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

[0175] Según una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en un método para modular alostéricamente la actividad de FSHR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto.

[0176] Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en un método para modular alostéricamente la actividad de FSHR, o un mutante del mismo, en una muestra biológica de manera positiva, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0177] Los compuestos de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor de FSH. Su selectividad por el receptor de FSH es de 3 a 10 veces mayor que la del receptor de LH e incluso de 10 a 100 veces mayor que la del receptor de TSH, mientras que la CE_{50} o la CI_{50} ascienden a más de 10 μM en receptores acoplados a proteína G (GPCR) no relacionados u objetivos no GPCR. La presente invención comprende el uso de los compuestos de la invención en la regulación y/o modulación de la cascada de señales FSHR, que pueden aplicarse ventajosamente como herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno que surja de la señalización FSHR.

[0178] Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles in vitro como herramientas únicas para comprender el papel biológico de la FSH, incluida la evaluación de los muchos factores que se cree que influyen y son influenciados por la producción de FSH y la interacción de la FSH con el FSHR (por ejemplo, el mecanismo de transducción de señales/activación del receptor de FSH). Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con FSHR ya que los presentes compuestos proporcionan información importante sobre la relación estructura-actividad (SAR) que facilita ese desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen a FSHR se pueden usar como reactivos para detectar FSHR en células vivas, células fijadas, en fluidos biológicos, en homogeneizados de tejidos, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, marcando dichos compuestos, uno puede identificar células que tienen FSHR en sus superficies. Además, basándose en su capacidad para unirse a FSHR, los compuestos de la presente invención se pueden usar en tinción in situ, FACS (clasificación de células activada por fluorescencia), transferencia Western, ELISA (ensayo inmunoabsortivo ligado a enzima), etc., receptor purificación, o en células purificadoras que expresan FSHR en la superficie celular o dentro de células permeabilizadas.

[0179] Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como reactivos de investigación comerciales para diversos usos de diagnóstico e investigación médica. Dichos usos pueden incluir, entre otros: uso como estándar de calibración para cuantificar las actividades de agonistas de FSH candidatos en una variedad de ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en la selección aleatoria de compuestos, es decir, en la búsqueda de nuevas familias de ligandos de receptores de FSH, los compuestos se pueden usar para bloquear la recuperación de los compuestos de FSH actualmente reivindicados; el uso en la cocrystalización con el receptor FSHR, es decir, los compuestos de la presente invención permitirá la formación de cristales del compuesto unido a FSHR, permitiendo la determinación de la estructura del receptor/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en las que FSHR se activa preferiblemente o dicha activación se calibra convenientemente frente a una cantidad conocida de un agonista de FSH, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión de FSHR en la superficie de las células; y desarrollar ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión de FSHR.

[0180] Los compuestos de la invención se pueden aplicar solos y/o en combinación con mediciones físicas para el diagnóstico de la eficacia del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por FSHR son un enfoque novedoso y prometedor para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en humanos o animales. El impacto es de especial beneficio para combatir eficazmente la infertilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos inductores de la fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencian el efecto de la FSH nativa tanto para la inducción de la ovulación como para la tecnología de reproducción asistida. Las nuevas entidades químicas

activas y biodisponibles por vía oral de la invención mejoran la comodidad para los pacientes y el cumplimiento para los médicos.

[0181] Los compuestos de la invención son activos en el cribado primario (CHO con o sin FSH), selectivos en el cribado secundario (actividad baja o nula contra TSHR y LHR) y potentes en el ensayo de estradiol en células de la granulosa. No se pudieron observar in vitro ni hERG ni ningún efecto tóxico.

[0182] En ciertas formas de realización, la invención proporciona un método para la fertilización in vitro que comprende las etapas de:

- (a) tratar un mamífero según el método descrito anteriormente,
- (b) recolectar óvulos de dicho mamífero,
- (c) fertilizar dichos óvulos, y
- (d) implantar dichos óvulos fertilizados en un mamífero huésped.

[0183] Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costos de fabricación y manipulación conveniente. Estas características forman la base para una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y para una interacción fiable y segura con la estructura objetivo.

[0184] El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0185] La modulación de la actividad de FSHR, o un mutante del mismo, en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, entre otros, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

EJEMPLIFICACIÓN

[0186] Como se representa en los ejemplos siguientes, en determinadas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

[0187] Los números de compuestos utilizados en los ejemplos siguientes corresponden a los números de compuestos establecidos anteriormente.

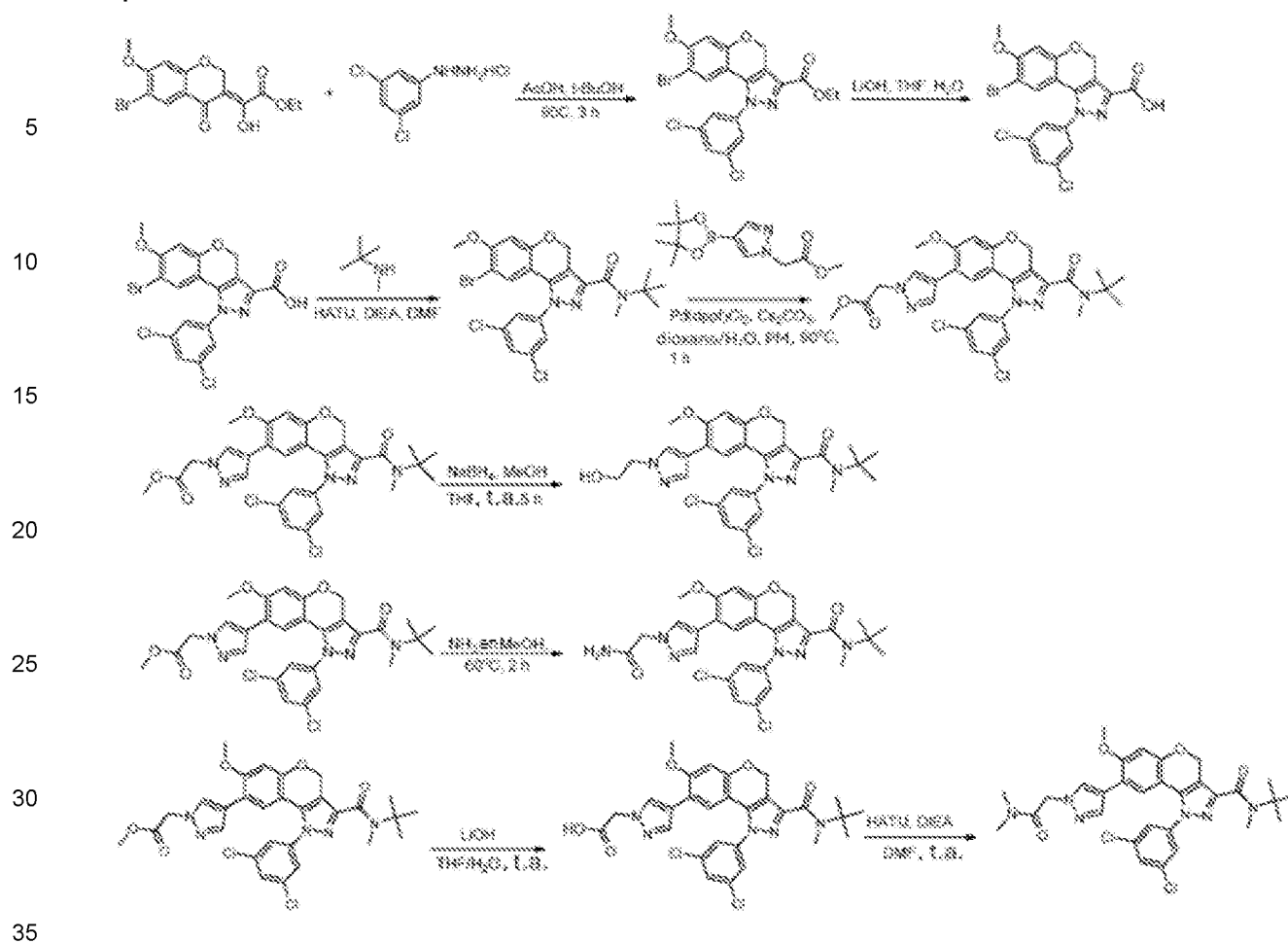
[0188] La RMN ^1H se registró en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, utilizando la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna. Los cambios químicos (δ) se informan en ppm en relación con la señal del disolvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ^1H en DMSO- d_6). Los datos de RMN ^1H se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br (amplio).

[0189] El análisis CL-EM se realizó en las siguientes condiciones: Método: A: 0,1 % de TFA en H_2O , B: 0,1 % de TFA en ACN; Tiempo de ejecución: 6,5 min; Caudal: 1,0 ml/min; Gradiente: 5-95 % B en 4,5 min, longitudes de onda 254 y 215 nm; Columna: Waters Sunfire C18, 3,0x50 mm, 3,5 μm , modo positivo; Escaneo masivo: 100-900 Da.

Ejemplo 1: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 1)

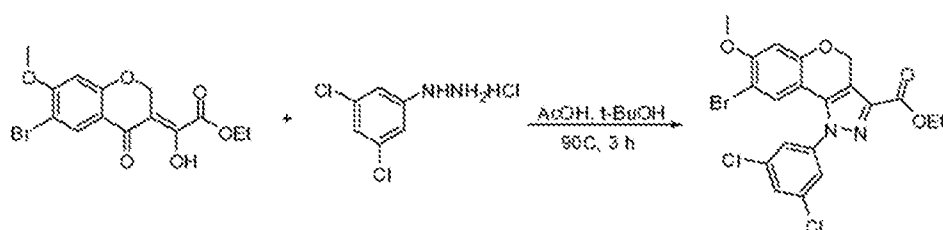
[0190]

Esquema 1



Paso 1: 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

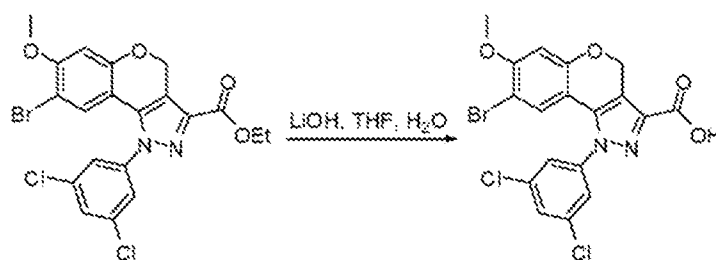
[0191]



[0192] A una solución de 2-(6-bromo-7-metoxi-4-oxocromano-3-iliden)-2-hidroxiacetato de (Z)-etilo (500 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de t-BuOH (30 ml) y se añadió ácido acético (420 mg, 7 mmol) clorhidrato de (3,5-diclorofenil)hidrazina (290 mg, 1,4 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Paso 2: Ácido 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

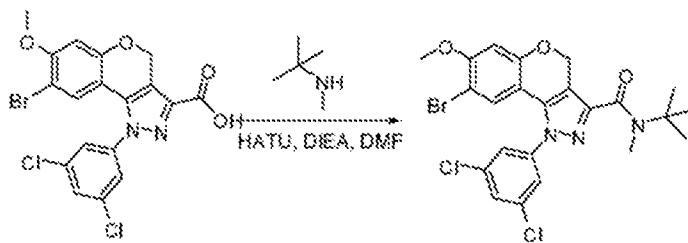
[0193]



[0194] A una solución de 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H₂O (10 ml) se añadió LiOH·H₂O (17 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y se acidificó con una solución de HCl 1,5 N. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto deseado (80 mg, 89 %) en forma de un sólido blanquecino.

Paso 3: 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

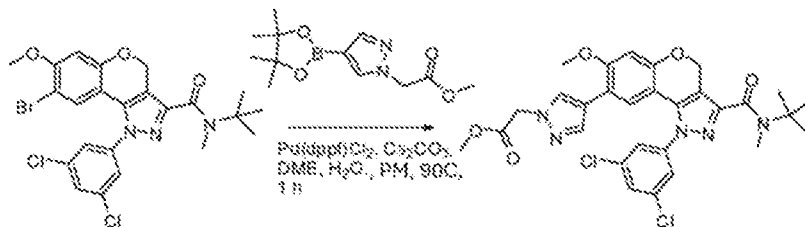
[0195]



[0196] A una solución de ácido 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (500 mg, 0,11 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N-terc-butilmetilamina (140 mg, 1,6 mmol), HATU (420 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (280 mg, 2,13 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó hasta obtener bicarbonato de sodio (10 ml, 10 %) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (30 ml, solución al 10 %), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío; el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (9:1) como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (40 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco.

Paso 4: 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoyl)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

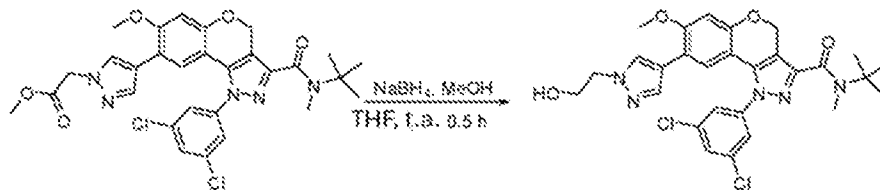
[0197]



[0198] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (200 mg, 0,37 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (150 mg, 0,56 mmol), PdCl₂(dppf) (54 mg, 0,07 mmol) y KF (43 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y se añadió agua (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h en condiciones de PM. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto bruto se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se eliminó al vacío; el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo:acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (90 mg, 51 %) en forma de un sólido blanquecino.

Paso 5: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 1)

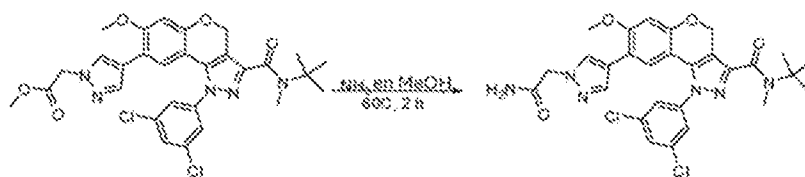
[0199]



[0200] A una solución agitada de 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,33 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (20 ml) se añadió NaBH_4 (50 mg, 1,32 mmol) a TA durante 0,5 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con DCM (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se eliminó al vacío; el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo:acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (100 mg, 65 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 2: 8-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 2)

[0201]

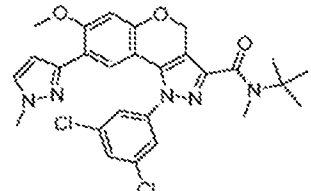
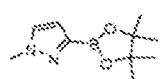
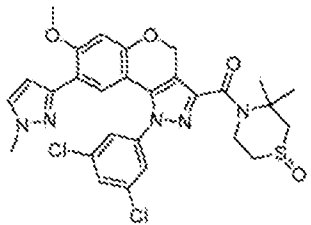
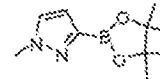
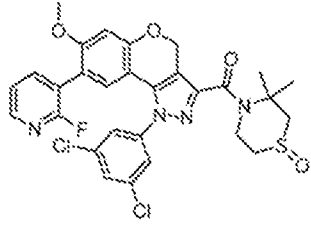
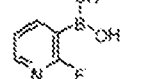
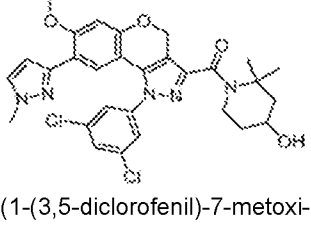
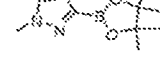
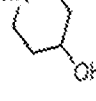


[0202] Una mezcla de 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (100 mg, 0,066 mmol) y NH_3 en MeOH (12 ml) se calentaron a 60°C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (60 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,79 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

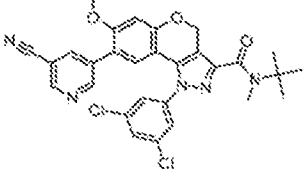
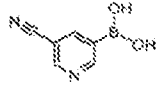
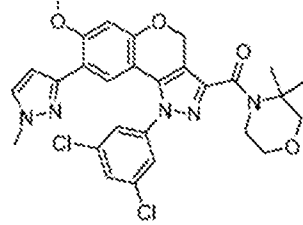
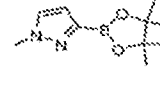
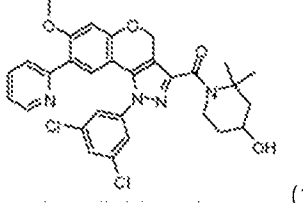
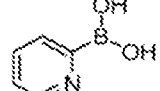
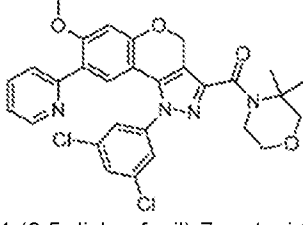
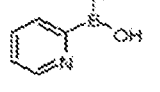
[0203] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto de carboxamida Compuesto 3			m/z: 555 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ: 8,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71–7,66 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,44–7,43 (m, 1H), 7,20–7,17 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

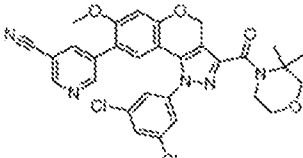
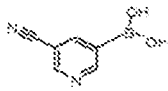
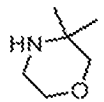
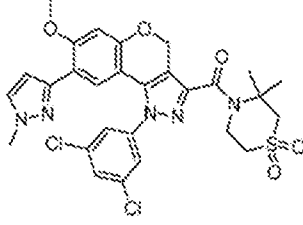
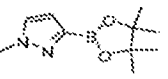
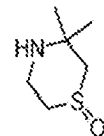
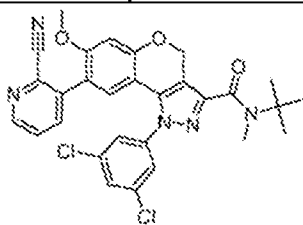
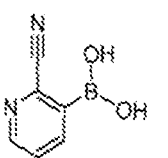
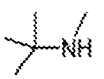
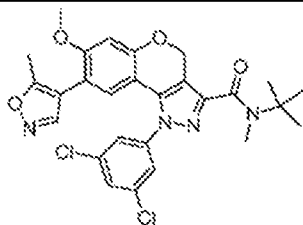
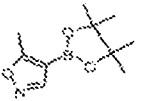
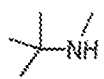
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1Hpirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 4			m/z: 540 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 4-[[1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il]carbonil]-3,3-dimetil-1,4-tiomorfolin-1-ona Compuesto 5			m/z: 600 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,53-4,32 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 57 (s, 6H).
 (1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 6			m/z: 615 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16-8,15 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,52-4,32 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 1,58 (s, 6H).
 (1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)metanona Compuesto 7			m/z: 582 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,48-5,40 (m, 2H), 2,3-4,17 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,19-2,13 (s, 1H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H).

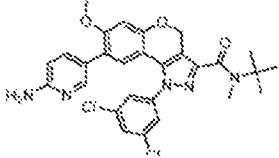
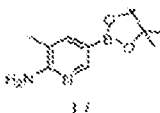
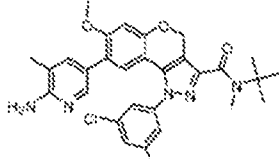
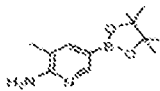
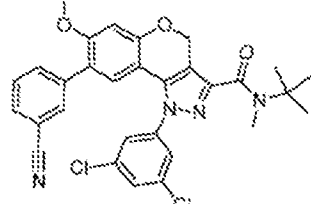
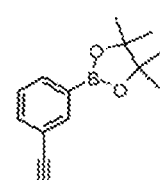
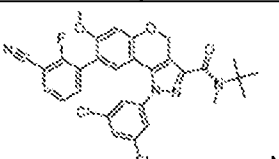
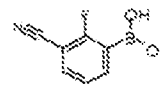
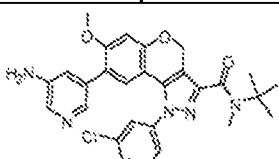
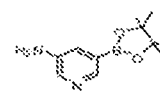
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-8-(5-cianopiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 8			m/z: 562 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76–8,74 (m, 2H), 7,98–7,97 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,74(s, 1H), 5,51(s, 2H), 3,85(s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 (1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 9			m/z: 568 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,51– 7,48 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,07–4,04 (m, 2H), 3,88–3,94 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 (3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2.000) 2-dimetilpiperidin-1-il)metanona Compuesto 10			m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66–7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15–7,12 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,51–5,43 (m, 2H), 4,24–4,17 (m, 1H), 4,13–4,07 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67–3,60 (m, 1H), 2,19–2,12 (m, 1H), 1,92–1,72 (m, 1H), 1,53 (s, 6H).
 (1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino) metanfetamina Compuesto 11			m/z: 565 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

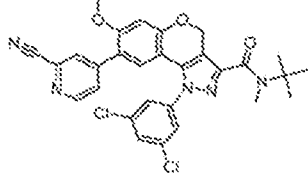
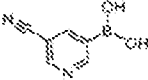
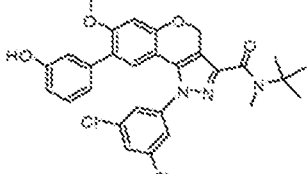
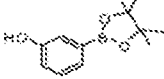
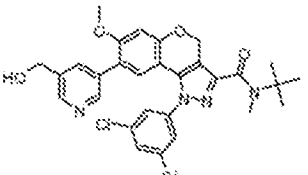
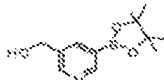
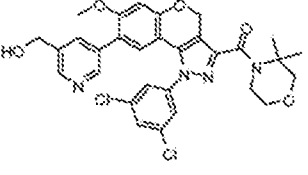
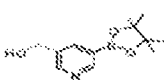
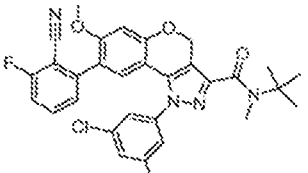
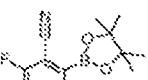
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinonitrilo Compuesto 12			m/z: 590 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76-8,73 (m, 2H), 7,97 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,86 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 4-[[1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]carbonil]-3,3-dimetil-11{6},4-tiomorfolin-1,1-diona Compuesto 13			m/z: 616 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 1,80 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(2-cianopiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 14			m/z: 562 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63-8,62 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,52-6,42-7,41 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-metilisoxazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 15			m/z: 541 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

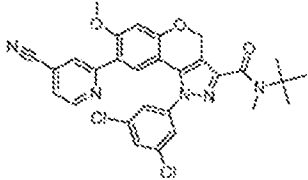
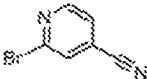
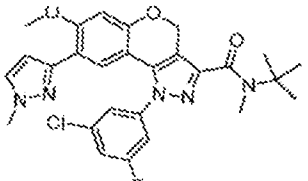
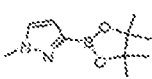
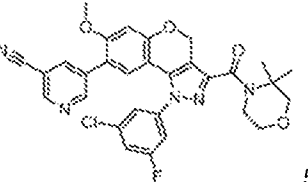
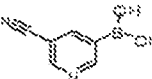
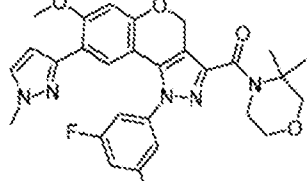
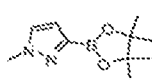
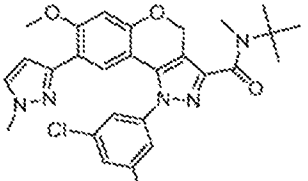
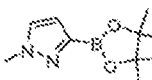
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 8-(6-aminopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 16	 1/			RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,48–7,45 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50–6,48 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 8-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-Nterc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c] pirazol-3-carboxamida Compuesto 17				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,15(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 N-terc-butil-8-(3-cianofenil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 18				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60–7,51 (m, 4H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 19				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58–7,54 (m, 1H), 7,50–7,46 (m, 3H), 7,44(t, J=2,0, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52(s, 9H).
 8-(5-aminopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 20				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01–7,99 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,98–6,97 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,26(s, 3H), 1,52(s, 9H).

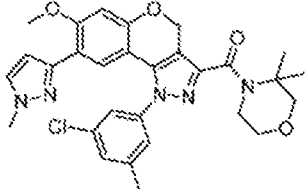
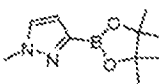
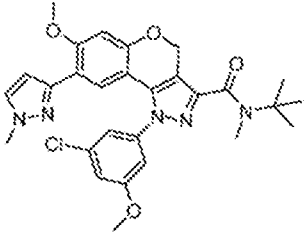
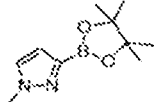
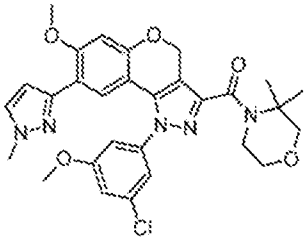
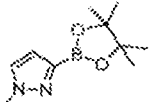
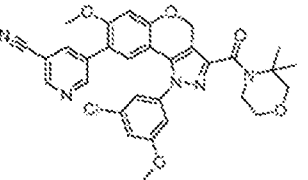
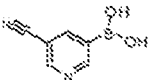
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-8-(2-cianopiridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 21			m/z: 562 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 22			m/z: 552 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7, 6 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 6,78–6,75 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 23			m/z: 567 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,66–7,65 (m, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 (1-(3,5-diclorofenil)-8-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 24			m/z: 595 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 – 8,47 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,06 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,94 – 3,72 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(2-ciano-3-fluorofenil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 25			m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

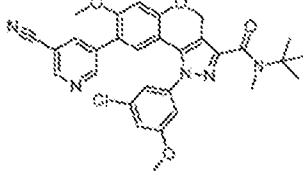
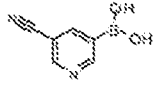
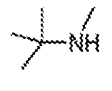
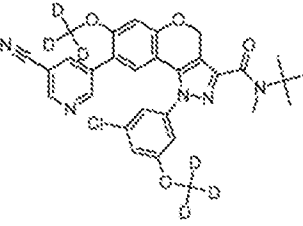
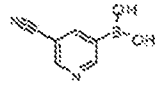
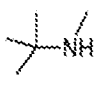
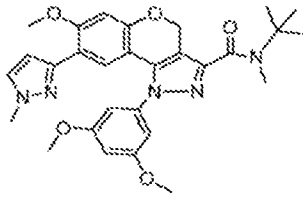
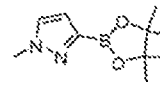
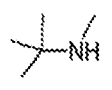
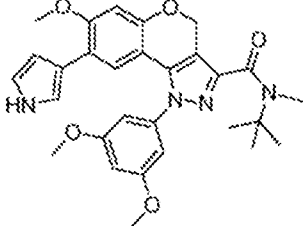
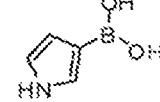
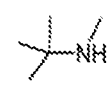
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-8-(4-cianopiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 26				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70(s,1H), 8,12(s,1H), 7,75(s,1H), 7,51(d, J = 14,6Hz,3H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,70(s, 1H), 5,52(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,52(s, 9H). m/z: 562 [M+H]⁺
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 27				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1H), 7,45–7,44 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 –7,22 (m, 1H), 7,21–7,20 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,6(s,2H), 3,88(s,3H), 3,85(s,3H), 3,26(s,3H)), 1,51(s,9H). m/z: 524 [M+H]⁺
 5-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinonitrilo Compuesto 28				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (dd, J = 22,3, 2,0 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 7,24–7,23 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 51 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87–3,85 (m, 5H)), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H). m/z: 574 [M+H]⁺
 (1-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 29				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,43–7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 6,66(s, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,46(s, 2H), 4,06 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86–3,84 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 53 (s, 6H). m/z: 552 [M+H]⁺
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-metilfenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 30				RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29–7,28 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). m/z: 520 [M+H]⁺

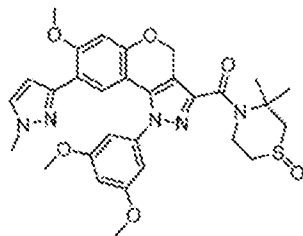
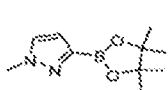
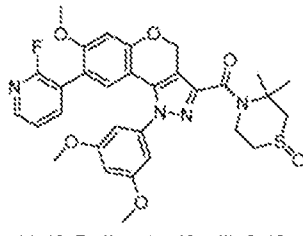
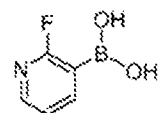
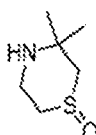
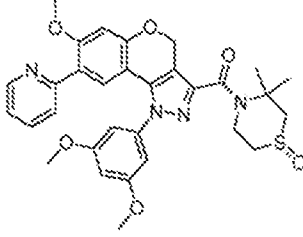
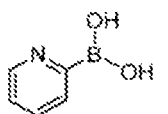
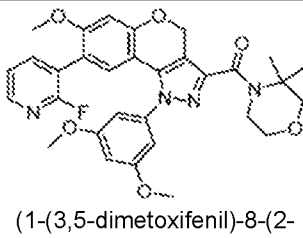
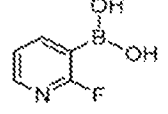
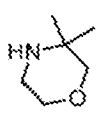
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (1-(3-cloro-5-metilfenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 31			m/z: 548 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85-3,84 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-7-metoxi-Nmetil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 32			m/z: 536 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,29(s, 3H), 1,54(s, 9H).
 (1-(3-cloro-5-metoxifenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 33			m/z: 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,04 -7,03 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (d, J = 2,2Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 5-(1-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo) nicotinonitrilo Compuesto 34			m/z: 586 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,74 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 0,72 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,09 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

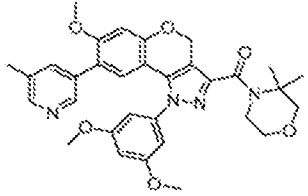
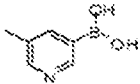
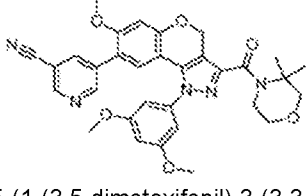
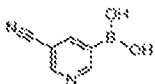
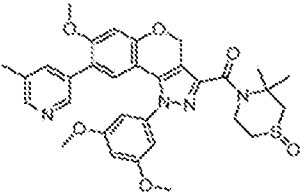
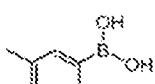
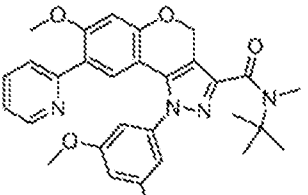
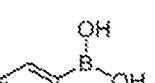
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-8-(5-cianopiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 35			m/z: 558 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,68–8,66 (m, 2H), 7,85–7,84 (m, 1H), 7,10 (t, J = 1,6 Hz, 1H);, 7,00–6,95 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-D₃-metoxifenil)-8-(5-cianopiridin-3-il)-7-D₃-metoxi-N-metil-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 36			m/z: 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): 8,75–8,73 (m, 2H), 7,92 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,02 (t, J=1,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,54 (s, 9H)
 N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 37			m/z: 532 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,64 (s, 1H);, 6,57 (s, 1H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1H-pirrol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 38			m/z: 517 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,19 (s, 1 H), 7,16–7,11 (m, 2 H), 6,74–6,71 (m, 3 H), 6,63–6,62 (m, 2H), 6,12–6,10 (m, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,79 (s, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 1,52 (s, 9 H).

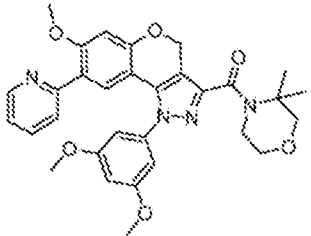
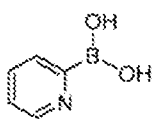
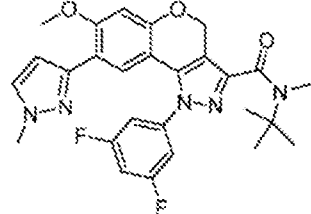
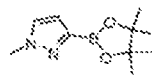
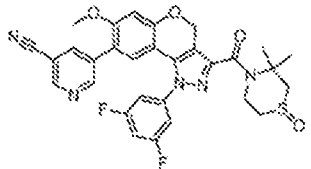
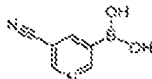
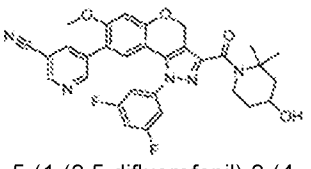
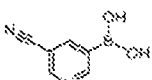
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 39			m/z: 592 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,59–4,53 (m, 1H), 4,40–4,32 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,65–3,58 (m, 1H), 3,10 (q, J = 13,6 Hz, 2H), 2,84–2,79 (m, 1H), 1,58(s.), 6H).
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 40			m/z: 607 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64–7,60 (m, 1H), 7,17–7,13 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,58–4,52 (m, 1H), 4,40–4,33 (m, 1H), 3,80 (s, 9H), 3,63–3,56 (m, 1H), 3,10 (q, J = 13,6 Hz, 2H), 2,84–2,78 (m, 1H), 1,58(s, 6H).
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 41			m/z: 589 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,70–6,68 (m, 2H), 6,62–6,20 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,77 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,11–3,08 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 42			m/z: 575 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63–7,59 (m, 1H), 7,16 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,10 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 9H), 3,50 (s, 2H), 1,55 (s, 6H).

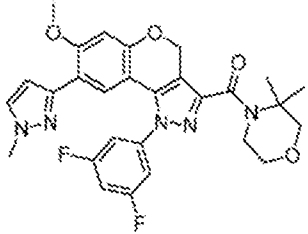
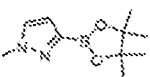
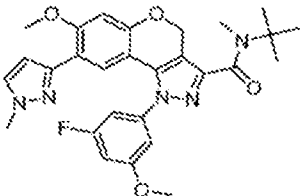
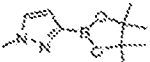
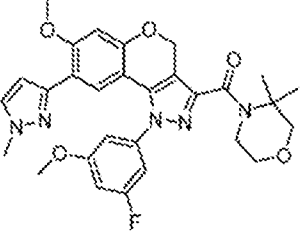
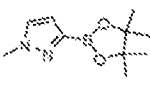
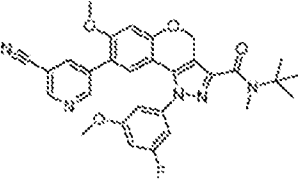
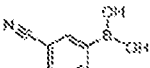
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-8-(5-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrocrómeno[4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 43			m/z: 571 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,35–8,30 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 9H), 3,5 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
 5-(1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocrómeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinonitrilo Compuesto 44			m/z: 582 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73–8,71 (m, 2H), 7,85–7,84 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69–6,62 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,12 4,10 (m, 2H), 3,86–3,84 (m, 8H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-8-(5-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrocrómeno[4,3-c]pirazol-3-il)(S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 45			m/z: 603 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,37–8,32 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70–6,68 (m, 2), 3H), 6,60–6,59 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,60–4,54 (m, 1H), 4,41–4,35 (m, 1H), 3,80 (s, 9H), 3,65–3,58 (m, 1H), 3,16–3,06 (m, 2H), 2,85–2,81 (m, 1H), 0,32 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).
 N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocrómeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 46			m/z: 529 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52–8,51 (m, 1H), 7,67–7,58 (m, 3H), 7,12–7,09 (m, 1H), 6,3,71 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 85 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

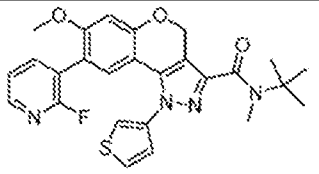
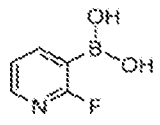
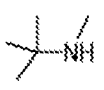
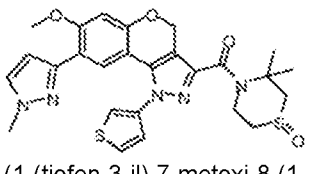
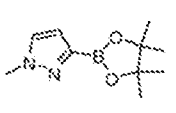
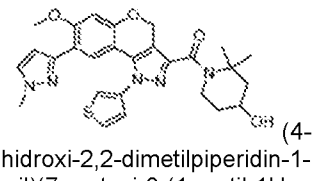
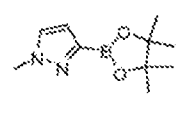
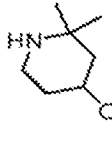
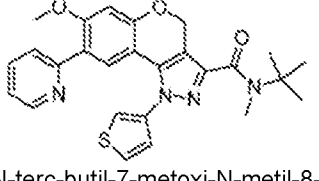
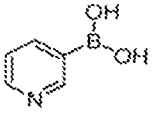
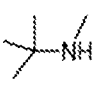
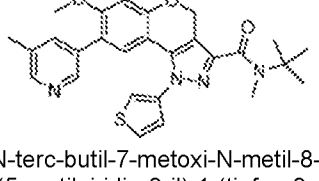
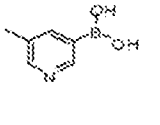
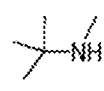
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 47			m/z: 557 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (s, 1 H), 7,95–7,90 (m, 1 H), 7,53–7,44 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,70–6,66 (m, 3 H), 6,55 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 3,86–3,79 (m, 12 H), 3,49 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H).
 N-terc-butil-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 48			m/z: 508 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,57 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,18–7,15 (m, 2 H), 6,97–6,92 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 5-[1-(3,5-difluorofenil)-3-(S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)-7-metoxi-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il]piridina-3-carbonitrilo Compuesto 49			m/z: 590 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 2), 1 Hz, 1H), 7,15–7,11 (m, 2H), 7,05–7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,57–4,44 (m, 1H), 4,44–4,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56–3,53 (m, 1H), 3,10 (q, J = 13,7 Hz, 2H), 2,85–2,81 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).
 5-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinonitrilo Compuesto 50			m/z: 572 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18–7,12 (m, 2H), 7,01–6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,55–5,43 (m, 2H), 4,24–4,17 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,69–3,62 (m, 1H), 2,19–2,13 (m, 1H), 1,92–1,88 (m, 1H), 1,79–1,70 (m, 1H), 1,60 (s, 6H).

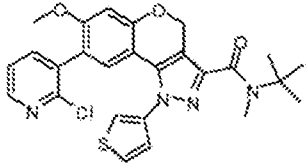
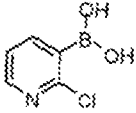
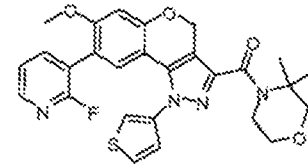
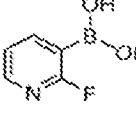
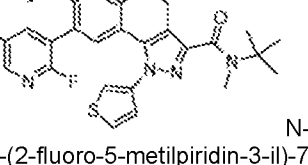
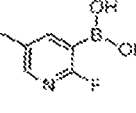
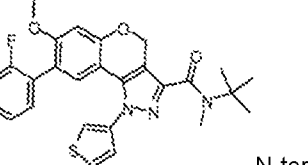
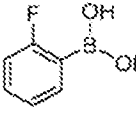
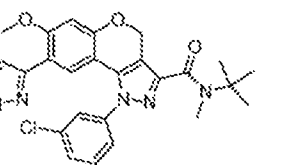
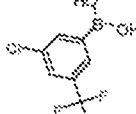
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 51			m/z: 536 [M+H] ⁺	RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19–7,10 (m, 2H), 7,01–6,93(m, 1H), 6,66(s, 1H), 6,55(d, J = 2,0Hz, 1H), 5,46(s, 2H), 4,10–4,03 (m, 2H), 3,89–3,78 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butyl-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-Nmetil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c] pirazol-3-carboxamida Compuesto 52			m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96–6,89 (m, 2H), 6,74 (dt, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 6,65(s, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,47(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,81(s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 (3,3-dimetilmorfolino)(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 53			m/z: 548 [M+H] ⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,47(s, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,91 - 3,76 (m, 10H), 3,49 (s, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butyl-8-(5-cianopiridin-3-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c] pirazol-3-carboxamida Compuesto 54			m/z: 542 [M+H] ⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 3H), 6,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,86 (d, J = 14,5 Hz, 6H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (d, J = 4,2 Hz, 9H).

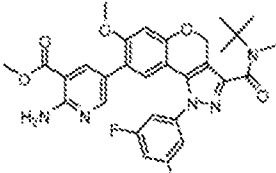
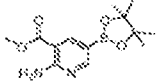
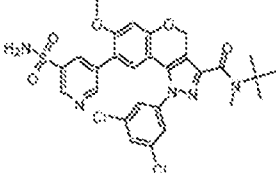
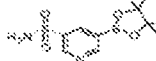
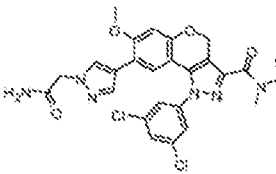
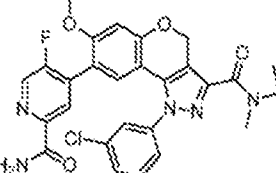
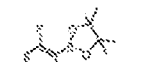
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-8-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 55			m/z: 493 [M+H] ⁺	
 (1-(tiofen-3-il)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-ilo) (S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)metanona Compuesto 56			m/z: 538 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,56 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,67(s, 1H), 6,54(d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,60(s, 3H).
 4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 57			m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,534 (s,1H), 7,457 (m, 1H), 7,363 (s,1H), 7,326–7,320 (d,1H), 7,245 (s,1H), 6,445–6,440 (s, 1H), 5,517–5,438 (m, 2H), 4,240–4,220 (m, 1H), 4,118–4,07 (t, 1H, J=9,6 Hz), 3,915 (s, 3H), 3,883 (s, 3H), 3,655–3,606 (m, 2H), 2,132 (s, 1H), 2,050 (s, 1H), 1,886–1,756 (m, 2H), 1,704 (s, 3H), 1,525 (s, 3H).
 N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(piridin-2-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 58			m/z: 475 [M+H] ⁺	
 N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(5-metilpiridin-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 59			m/z: 489 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (s, 2H), 7,52 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz), 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

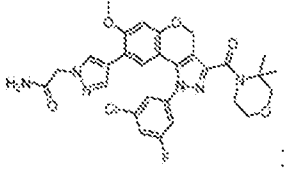
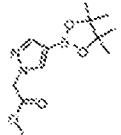
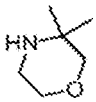
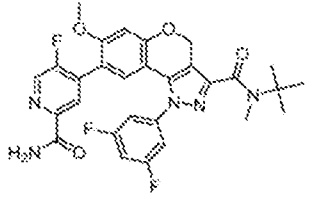
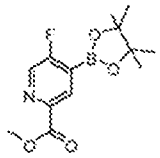
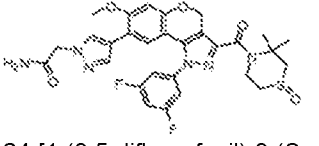
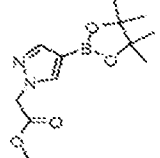
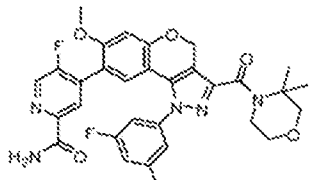
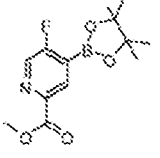
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-terc-butil-8-(2-cloropiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 60			m/z: 509 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,71(s,1H), 6,68(s,1H), 5,52(s,2H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).
 (3,3-dimetilmorfolino)(8-(2- fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-yl) metanona Compuesto 61			m/z: 521 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,133(s, 1H), 7,667-7,632 (m, 1H), 7,488-7,424 (m, 2H), 7,210-7,194 (m, 2H), 6,789-6,787 (d, 1H), J = 0,8 Hz), 6,684 (s, 1H), 5,517 (s, 2H), 4,104-4,078 (t, 2H), 3,859-3,832 (t, 2H), 3,794 (s, 3H), 3,483 (s, 2H), 1,529 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-7-metoxi-Nmetil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c] Pirazol-3-carboxamida Compuesto 62			m/z: 507 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 3,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(2-fluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-1-carboxamida Compuesto 63			m/z: 492 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,68(s, 1H), 5,50(s, 2H), 3,78(s, 3H), 3,26(s, 3H), 1,51(s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 64			m/z: 574 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82(s,1H), 7,78(s,1H), 7,71(s,1H), 7,56(s,1H), 7,29(d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,56(d, J = 2,2Hz, 1H), 5,45(s, 2H), 3,88(s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

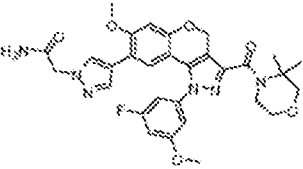
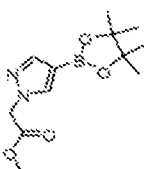
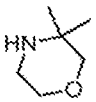
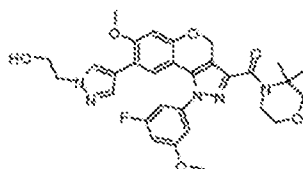
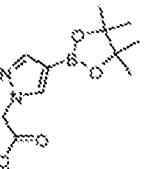
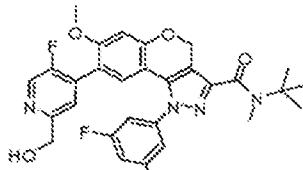
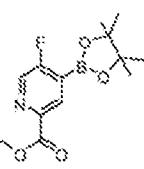
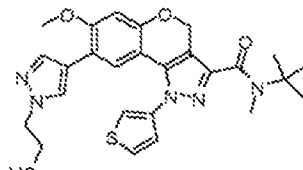
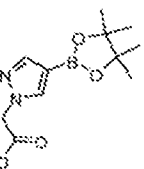
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 2-amino-5-(3-(terc-butil (metil)carbamoil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinato de metilo Compuesto 65			m/z: 578 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 17), 7, 8,8 Hz, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 3,6 Hz, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-sulfamoilpiridin-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 66			m/z: 616[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,52(s, 9H).
 8-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 67			m/z: 583 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,79(s,1H), 7,58-7,57 (m, 4H), 7,11(s,1H), 6,71(s,1H),5,48(s,2H), 4,83(s,2H), 3,93(s,3H), 3,28(s,3H), 1,54(s,9H).
 N-terc-butil-8-(2-carbamoil-5-fluoropiridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 68			m/z: 598 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3), 0,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,51 (d, J = 11), 8 Hz, 2H), 3,82(s, 3H), 3,26(s, 3H), 1,52(s, 9H).

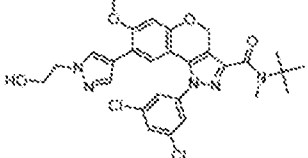
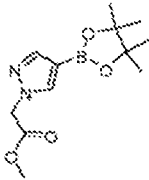
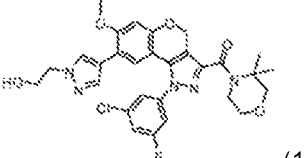
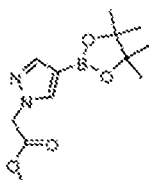
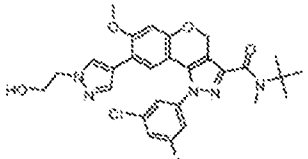
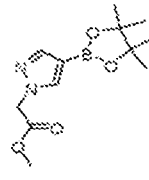
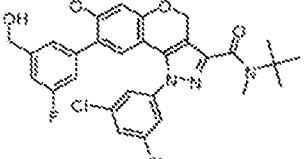
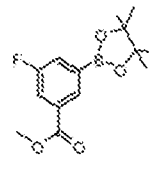
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 2-(4-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida Compuesto 69			m/z: 595 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 0,80 (s, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(2-carbamoil-5-fluoropiridin-4-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 70			m/z: 566 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4), 8 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 24-[1-(3,5-difluorofenil)-3-(S-oxo-3,3-dimetiltiomorfolino)-7-metoxi-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il]- (1H-pirazol-1-il)acetamida Compuesto 71			m/z: 611 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,57 - 4,30 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,10 (q, J = 13,00, 8 Hz, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 1H), 1,60 (s, 6H).
 4-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-5-fluoropicolinamida Compuesto 72			m/z: 594 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4), 0 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 5,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

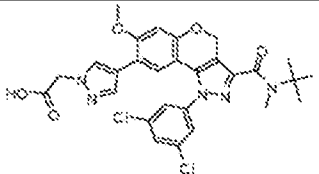
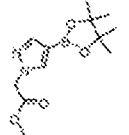
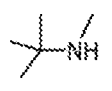
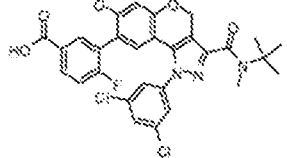
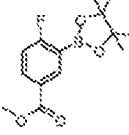
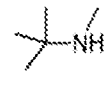
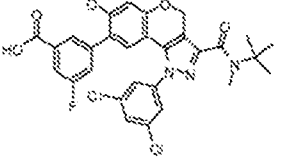
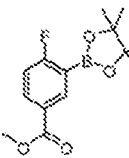
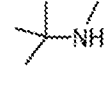
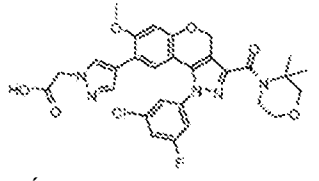
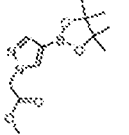
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 2-(4-(3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida Compuesto 73			m/z: 591 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76(s,1H), 7,45(s,1H), 7,08(s,1H), 6,90(d, J = 10,1Hz,2H), 6,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,48 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,14 - 0,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 -3,78 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 (3,3-dimetilmorfolino)(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 74			m/z: 578 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 6,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 4,00 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-1-(3,5-difluorofenil)-8-(5-fluoro-2-(hidroximetil)piridin-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 75			m/z: 553 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 3H), 6,91 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,72 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno [4, 4]. 3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 76			m/z: 508 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

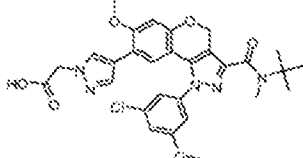
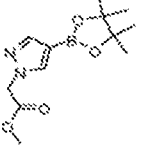
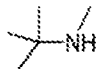
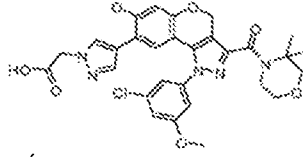
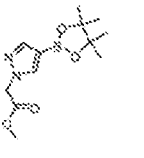
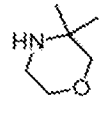
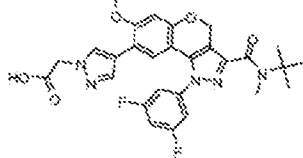
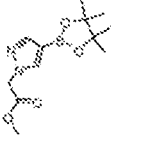
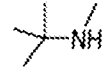
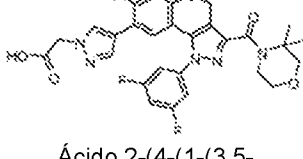
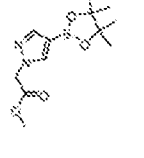
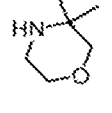
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-tert-butyl-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 77			m/z: 570 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,70(s,1H), 7,54(s,3H), 7,47(s,1H), 7,07(s,1H), 6,67(s, 1H), 5,44(s, 2H), 4,24(t, J = 4,8Hz,2H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,90(s,3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 (1-(3-cloro-5-fluorofenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 78			m/z: 582 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2, 0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 13,3, 8,0 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-tert-butyl-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 79			m/z: 566 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,50 (d, J = 17,8 Hz, 9H).
 N-tert-butyl-1-(3,5-diclorofenil)-8-(3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 80			m/z: 584 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,45(s, 2H), 4,67(s, 2H), 3,80(s, 3H), 3,25(s, 3H), 1,53(s, 9H).

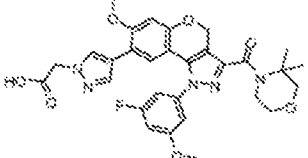
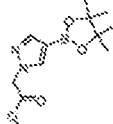
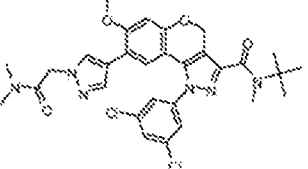
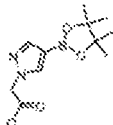
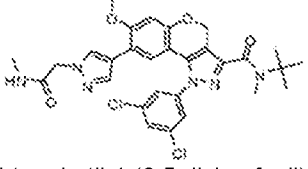
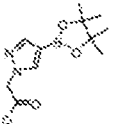
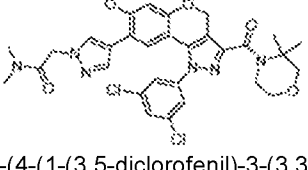
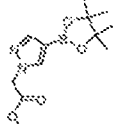
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 Ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 81			m/z: 584 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 7,97–7,96 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).
 Ácido 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-4-fluorobenzoico Compuesto 82			m/z: 598 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 7,98–0,795 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 3H), 14 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), <23 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).
 Ácido 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-5-fluorobenzoico Compuesto 83			m/z: 598 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 7,71–7,69 (m, 4H), 7,57–7,54 (m, 1H), 7,29–7,26 (m, 1H), 6,3,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).
 Ácido 2-(4-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 84			m/z: 596 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,49–7,42 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,67(s,1H), 5,45(s,2H), 4,95(s,2H), 4,06 (m, 2H), 3,89–3,86 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

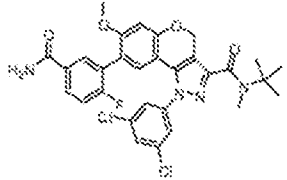
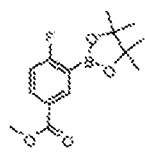
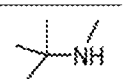
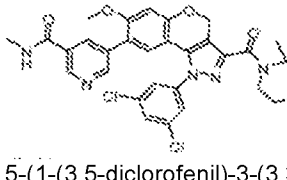
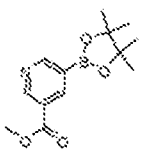
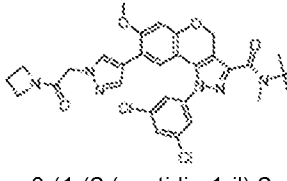
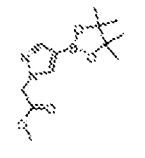
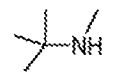
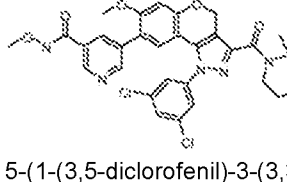
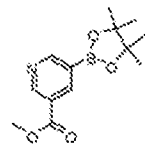
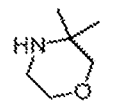
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 Ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 85			m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73(s,1H), 7,46(s,1H), 7,17(s,1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 00 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,25(s, 3H), 1,2(s, 9H).
 Ácido 2-(4-(1-(3-Cloro-5-metoxifenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 86			m/z: 608 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75(s,1H), 7,49(s,1H), 7,17-7,00 (m, 4H), 6,66(s,1H), 5,47(s,2H), 4,95(s,2H), 4,07 (m, 2H), 3,95-3,74 (m, 8H), 3,49(s,2H), 53 (s, 6H)
 Ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 87			m/z: 552 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69(s,1H), 7,39(s,1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 Ácido 2-(4-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 88			m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 7,81(s,1H), 7,68-7,53 (m, 3H), 7,12(s,1H), 6,94(s,1H), 6,80 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 76-3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

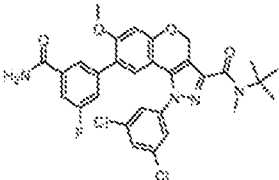
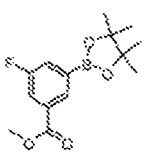
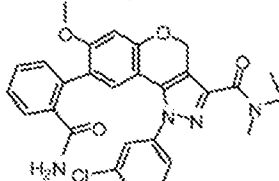
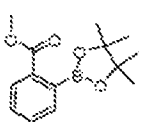
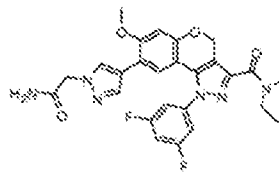
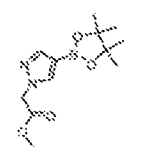
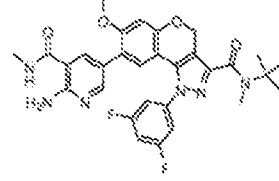
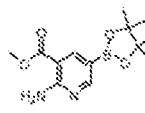
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 Ácido 2-(4-(3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acético Compuesto 89			m/z: 592 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54(s,1H), 7,23(s,1H), 6,89–6,73 (m, 4H), 6,48(s,1H), 5,40 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 90			m/z: 611 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84(s,1H), 7,53(s,3H), 7,44(s,1H), 7,09(s,1H), 6,66(s, 1H), 5,44(s, 2H), 4,97(s, 2H), 3,88(s, 3H), 3,26(s, 3H), 3,08(s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 91			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,74(s,1H), 7,53(d, J = 10,4Hz, 3H), 7,09(s,1H), 6,69(s,1H), 6,21 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,52(s, 9H).
 2-(4-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)-N-Dimetilacetamida Compuesto 92			m/z: 639 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,66(s, 1H), 5,44(s, 2H), 4,97(s, 2H), 4,05(s, 2H), 3,90 -3,83 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H)), 1,53 (s, 6H).

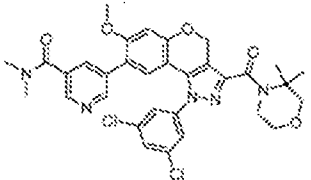
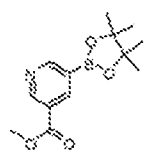
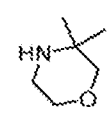
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-tert-butyl-8-(5-carbamoyl-2-fluorophenyl)-1-(3,5-dichlorophenyl)-7-methoxy-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 93			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 0,72 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,50 (d, J = 17,4 Hz, 9H).
 5-(1-(3,5-dichlorophenyl)-3-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-N-metilnicotinamida Compuesto 94			m/z: 622 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 3,06 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H).
 8-(1-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-N-tert-butyl-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 95			m/z: 623 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,83(s,1H), 7,53(s,3H), 7,43(s,1H), 7,08(s,1H), 6,67(s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 7,7 Hz), 2H), 3,89 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).
 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-N-metoxicotinamida Compuesto 96			m/z: 638 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,81 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 N-tert-butyl-8-(3-carbamoyl-5-fluorophenyl)-1-(3,5-dichlorophenyl)-7-methoxy-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 97			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,50–7,42 (m, 3H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-tert-butyl-8-(2-carbamoylphenyl)-1-(3,5-dichlorophenyl)-7-metoxi-Nmetil-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 98			m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54–7,45 (m, 3H), 7,39–7,35 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,49 (d, J = 28,7 Hz, 2H), 3,76(s, 3H), 3,25(s, 3H), 1,50(s, 9H).
 2-(4-(1-(3,5-difluorophenyl)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida Compuesto 99			m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21–7,11 (m, 2H), 7,08–6,96 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4, 1 ₂₋₃ ,99 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89–3,80 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 8-(6-amino-5-(metilcarbamoyl)piridin-3-il)-N-tert-butyl-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 100			m/z: 577 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23–7,14 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H).

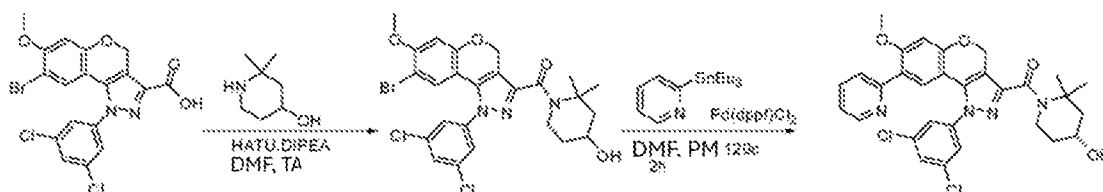
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-N,N-dimetilnicotinamida Compuesto 101			m/z: 636 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 3: (1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)metanona (Compuesto 102)

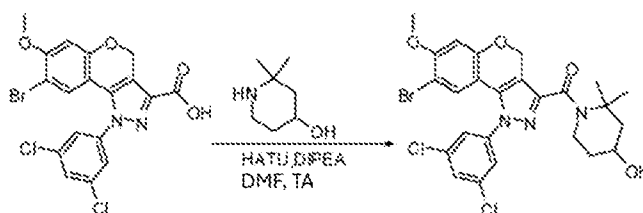
[0204]

Esquema 2



Paso 1: Síntesis de (8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)metanona

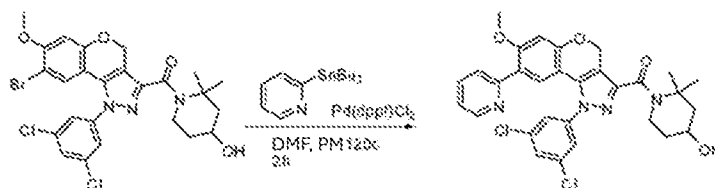
[0205]



[0206] A una solución de ácido 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (500 mg, 1,07 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 2,2-dimetilpiperidin-4-ol (166 mg, 1,28 mmol), HATU (407 mg, 1,07 mmol) y diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,21 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó hasta TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (10 ml, 10 %) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío; el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (5:1) como eluyentes para proporcionar el compuesto deseado (500 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de (1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)metanona (Compuesto 102)

[0207]

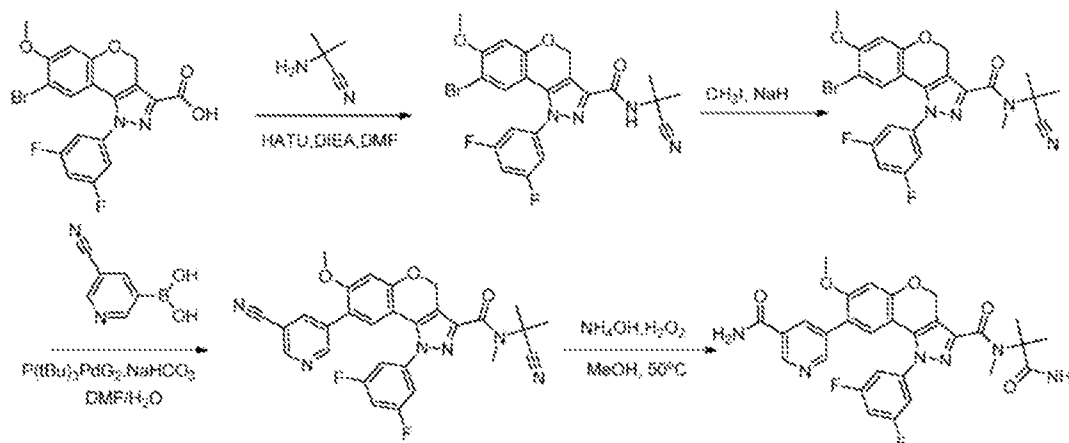


[0208] A una solución de (8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)metanona (200 mg, 0,35 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 2-(tributilestannil)piridina (193 mg, 0,53 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,07 mmol) a TA bajo nitrógeno. La reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 2 horas. CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (30 mg, 15 %) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (d, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H);, 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 7,46 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,54 (q, J = 13,8 Hz, 2H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,90 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 24,2, 10,9 Hz, 1H);, 1,68 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo 4. N-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 104).

[0209]

Esquema 3



Paso 1: 8-bromo-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0210] Una mezcla de ácido 8-bromo-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,229 mmol), HATU 9104 mg, 0,275 mmol, 2-amino-2-metilpropanonitrilo (29 mg, 0,344 mmol) y DIPEA (89 mg, 0,687 mmol) en DMF (4 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se purificó usando Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para producir 8-bromo-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (95 mg, 82 %). CLEM m/z [M+H]⁺ 503,0.

Paso 2: 8-bromo-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0211] A 0°C, a una solución de 8-bromo-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (95 mg, 0,19 mmol) en DMF (4 ml), se añadió NaH (31 mg, 0,76 mmol) y CH₃I (54 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 2 h, se neutralizó con NH₄Cl sat., se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar 8-bromo-N-(2-cianopropano-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (70 mg, 71,4 %) como un sólido blanco por CLEM m/z [M+H]⁺ 516,8.

Paso 3: N-(2-cianopropan-2-il)-8-(5-cianopiridin-3-il)-1-(3,5)-difluorofenilo)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 105).

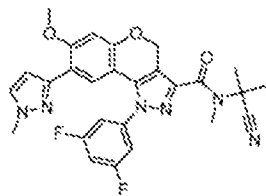
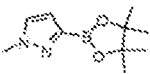
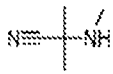
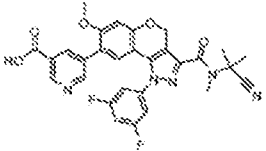
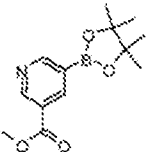
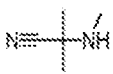
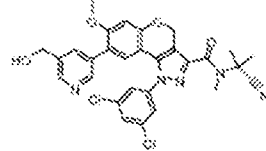
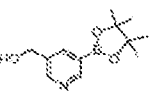
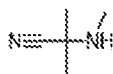
[0212] Una mezcla de 8-bromo-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (70 mg, 0,136 mmol), ácido 5-cianopiridin-3-ilborónico (40 mg, 0,272 mmol), P(tBu)₃PdG₂ (7 mg,

0,0136 mmol) y NaHCO_3 (34 mg, 0,408 mmol.) en DMF (3 ml) y agua (0,6 ml) se calentaron a 120°C en microondas durante 1 h. A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2-cianopropan-2-il)-8-(5-cianopiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-Metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (30 mg, 41 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,75 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,96 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,17–7,14 (m, 2H), 7,04–6,99 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).

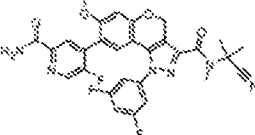
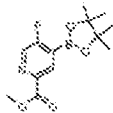
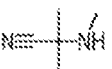
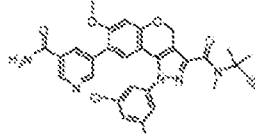
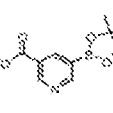
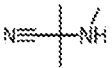
Paso 4: N-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-8-(5-carbamoilpiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metilo-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 104)

[0213] Una mezcla de N-(2-cianopropan-2-il)-8-(5-cianopiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,037 mmol), NH_4OH (0,5 ml) y H_2O_2 (0,5 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-8-(5-carbamoilpiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (12 mg, 56 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,75 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,96 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,168–7,145 (m, 2H), 7,04–6,99 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).

[0214] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 3.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 106			m/z : 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 6,7, 2,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,86 (d, $J = 22,6$ Hz, 6H), 3,46 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H).
 5-(3-((2-cianopropan-2-il)(metil)carbamoil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ácido-il)nicotínico Compuesto 107			m/z : 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,158–9,153 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,764–8,758 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,265–8,260 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,163–7,146 (m, 2H), 7,034–6,981 (m, 1H), 6,877 (s, 1H), 6,748 (s, 1H), 5,572 (s, 2H), 3,853 (s, 3H), 3,468 (s, 3H), 1,814 (s, 6H).
 N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-8-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 108			m/z : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Hz, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).

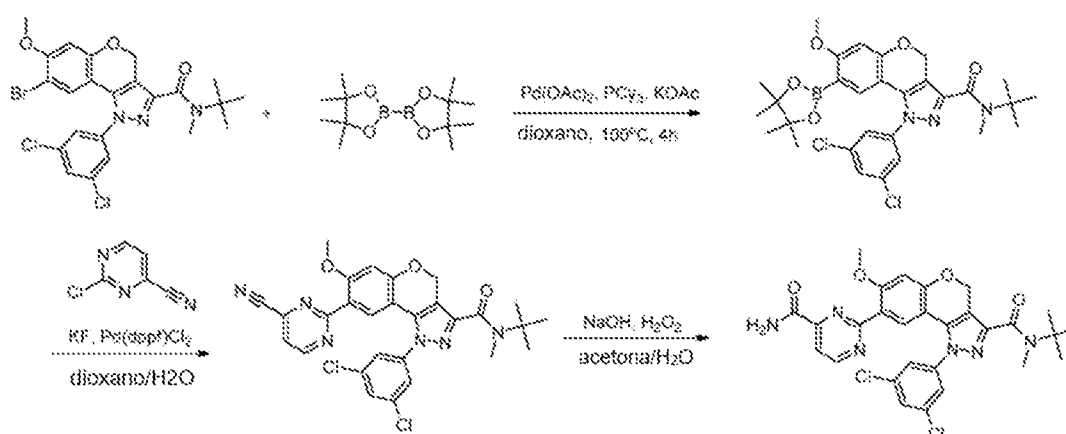
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 8-(2-carbamoyl-5-fluoropiridin-4-yl)-N-(2-cianopropan-2-yl)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 109			m/z: 577 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,0, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,54 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).
 8-(5-carbamoylpiridin-3-yl)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-(2-cianopropan-2-yl)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,4'-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 110			m/z: 575 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,92(s,1H), 8,68(s,1H), 8,10(s,1H), 7,80(m,1H), 7,56(m, 1H), 7,44(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,76(s, 1H), 5,58(s, 2H), 3,90(s, 1H), 0,48 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 5. N-terc-butil-8-(4-carbamoylpirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 111)

[0215]

Esquema 4



Paso 1: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0216] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) en dioxano (3 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol), PCy₃ (11 mg, 0,04 mmol) y KOAc (56 mg, 0,57 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (30 mg, 27 %) en la forma de color amarillo sólido.

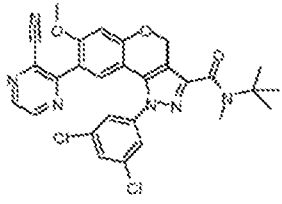
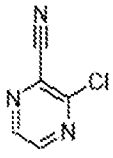
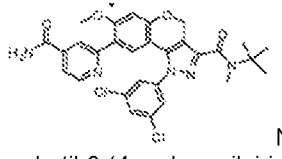
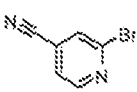
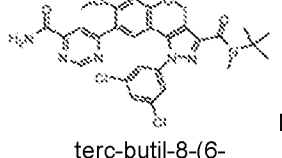
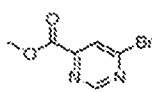
Paso 2: N-terc-butil-8-(4-cianopirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0217] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1,5 mL) y agua (0,3 mL) se añadió 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo (10 mg, 0,06 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (3 mg, 0,003 mmol) y KF (3 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en condiciones PM. A continuación, la mezcla se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-8-(4-cianopirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (12 mg, 75 %) como un sólido blanco. CLEM: m/z = 563 (M+H).

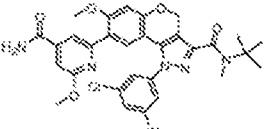
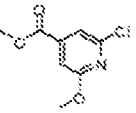
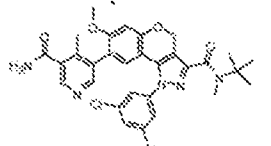
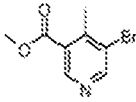
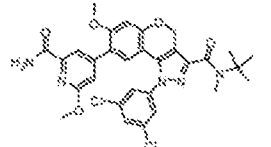
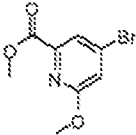
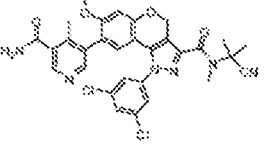
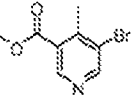
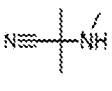
Paso 3: N-terc-butil-8-(4-carbamoilpirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 111)

[0218] A una solución de N-terc-butil-8-(4-cianopirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida en acetona/H₂O (2 ml/0,4 ml) se le añadió NaOH (4 mg, 0,1 mmol) y H₂O₂ (0,5 ml, 30 %). La mezcla se calentó a 40°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el petróleo crudo se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-8-(4-carbamoilpirimidin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (5 mg, 45 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 581 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 3H), 7,47 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

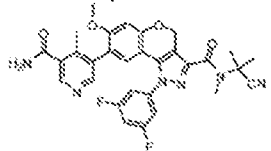
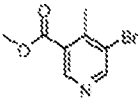
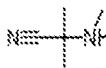
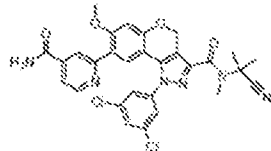
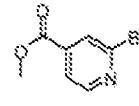
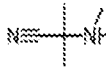
[0219] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 4.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-8-(3-cianopirazin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 112			m/z: 563 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1), 8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(4-carbamoilpiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 113			m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(6-carbamoilpirimidin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 114			m/z: 581 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-tert-butil-8-(4-carbamoyl-6-metoxipiridin-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 115			m/z: 610 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,52 (s, 9H)
 N-tert-butil-8-(5-carbamoyl-4-metilpiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 116			m/z: 594 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,70 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,51–5,44 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), <23 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-tert-butil-8-(2-carbamoyl-6-metoxipiridin-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 117			m/z: 610 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,53–7,48 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,48(s,2H), 3,97(s,3H), 3,83(d, J = 4,4 Hz, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 1,52 (s, 9 H).
 8-(5-carbamoyl-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 118			m/z: 605 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,61(s,1H), 8,32(s,1H), 7,47–7,42(m,3H), 6,71(d, J = 16,71), 4 Hz, 2H), 5,62-5,48 (m,2H), 3,77(s,3H), 3,46(s,3H), 2,23(s,3H), 1,84(s, 6H).

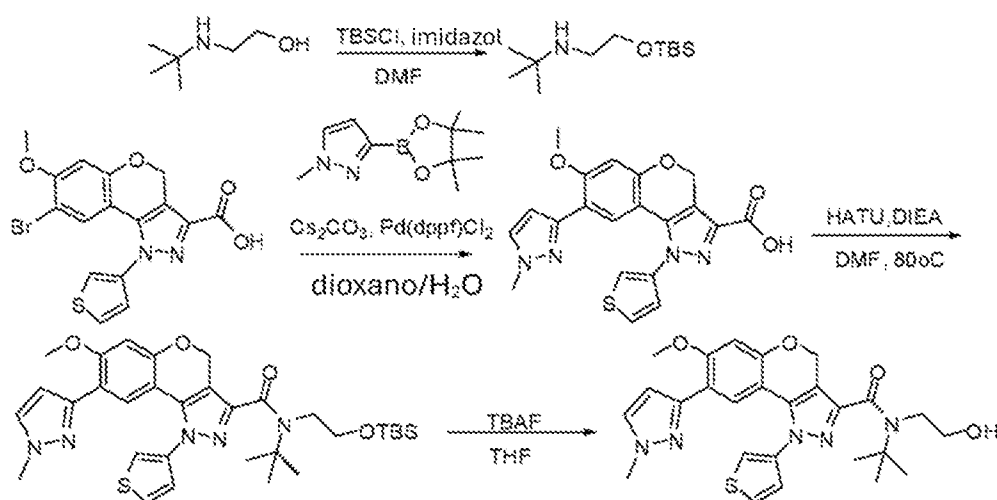
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 8-(5-carbamoyl-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 119			m/z: 573 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 6,96 -6,86 (m, 1H), 6,71 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 5,88 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 5,55 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).
 8-(4-carbamoylpiridin-2-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 120			m/z: 591 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,89 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).

Ejemplo 6. N-terc-butil-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,110. dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 121)

[0220]

Esquema 5



Paso 1: N-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etil)-2-metilpropano-2-amina

[0221] A una solución de 2-(terc-butilamino)etanol (500 mg, 4,27 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió imidazol (581 mg, 8,54 mmol) y TBSCl (962 mg, 63,41 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La

fase orgánica se concentró para proporcionar N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-2-metilpropan-2-amina (770 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z $[M+H]^+$ 232,2.

Paso 2: Ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

[0222] A una solución de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 2 ml) se añadió 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (104 mg, 0,50 mmol), PdCl₂(dppf) (36,6 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (161 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h en condiciones de PM. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto bruto se purificó mediante HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar el compuesto deseado (100 mg, 90 %) como un sólido blanquecino. CLEM m/z = 409 $[M+H]^+$

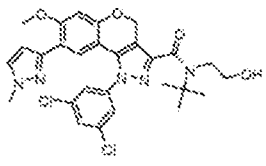
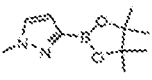
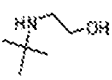
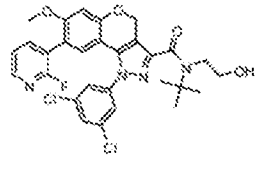
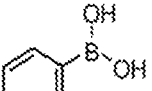
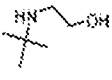
Paso 3: N-terc-butil-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0223] A una solución de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,123 mmol) en DMF (1 ml) se añadió N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-2-metilpropan-2-amina (57 mg, 0,246 mmol), DIEA (48 mg, 0,369 mmol) y HATU (70 mg, 0,185 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h, luego se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 26 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[M+H]^+$ 622.

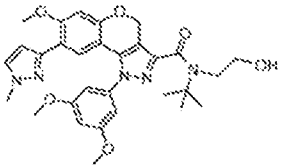
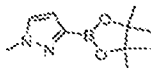
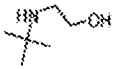
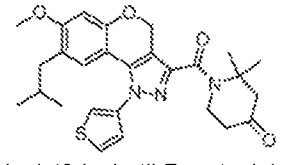
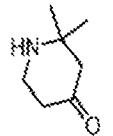
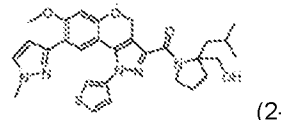
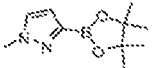
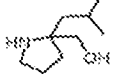
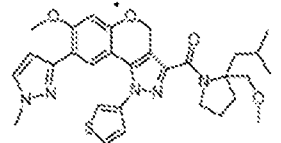
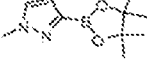
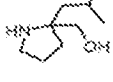
Paso 4: N-terc-butil-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 121)

[0224] A una solución de N-terc-butil-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (25 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-8-(1-metilo)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (3 mg, 19 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[M+H]^+$ 507,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,54–7,53 (m, 1H), 7,52(s, 1H), 7,49–7,47 (m, 1H), 7,30 (d J = 2 Hz, 1H), 7,25–7,23 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,92–3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83–3,82 (m, 2H), (s, 9H).

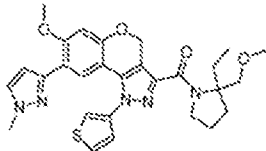
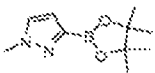
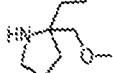
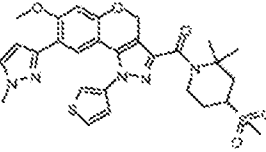
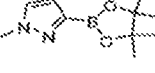
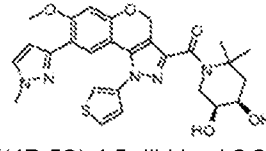
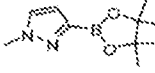
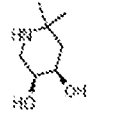
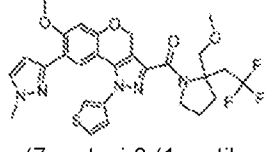
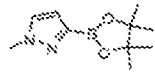
[0225] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 5.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 122			m/z: 570 $[M+H]^+$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 3,86(s, 3H), 3,86 - 3,79(m, 2H), 1,56(s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-dicloropiridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 123			m/z: 585 $[M+H]^+$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,4, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,46(s,3H), 7,19(ddd, J = 7,0, 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H);, 5,46 (s, 2 H), 3,98 - 3,85 (m, 2 H), 3,82 (d, J = 5,8 Hz, 5H), 1,56 (s, 9H).

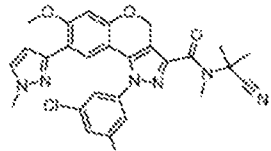
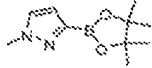
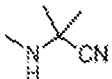
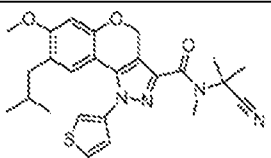
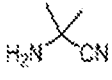
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxietyl)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 124			m/z: 562 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,66 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,58 (s, 1H);, 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,86-3,73 (m, 16 H), 1,51 (s, 9 H).
 de 1-(8-isobutil-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona Compuesto 125			m/z: 494 [M+H]⁺	
 (Hidroxiometil)-2-isobutilpirrolidina-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 126			m/z: 548 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,54–6,65 (m, 7 H), 6,64 (s, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H);, 5,55 (s, 2 H), 4,32–4,25 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,88–3,87 (m, H), 3,80 (s, 2 H), 2,17–1,65 (m, 7 H), 1,15–0,98 (m, 6H).
 (2-isobutil-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 127			m/z: 562 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,53–7,52(m,1H), 7,49 (s, 1H), 7,47–7,45(m,1H),6,63 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,60–5,52 (m, 2 H), 4,15–4,08 (m2 H), 4,02 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,60 (d, J = 8,00), 8 Hz, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 2,05–1,90 (m, 7 H), 1,05 (m, 6 H).

(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 (2-etil-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 128			m/z: 534 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1), 3,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27–7,25 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,62–5,51 (m, 2H), 4,21–4,12 (m, 1H), 4,05–3,96 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 6H), 3,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,34–2,16 (m, 1H), 2,10 (dt, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 1,94–1,71 (m, 4H), 0,88 (t, J = 5 Hz, 3H).
 (2,2-dimetil-4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 129			m/z: 582 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,55 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,38 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
 ((4R,5S)-4,5-dihidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona Compuesto 130			m/z: 536 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,55 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,45 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
 (7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(2-(metoximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 131			m/z: 588 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,541–7,455 (m, 3H), 7,298–7,254 (m, 2H), 6,638 (s, 1H), 6,510–6,505 (d, 1H), 5,544 (s, 2H), 4,129–4,087 (m, 2H), 3,871 (s, 3H), 3,860 (s, 3H), 3,827–3,821 (d, 2H), 3,365 (s, 3H), 3,290–3,213 (m, 1H), 2,890–2,761 (m, 1H), 2,294–2,173 (m, 2H), 1,933–1,879 (m, 2H).

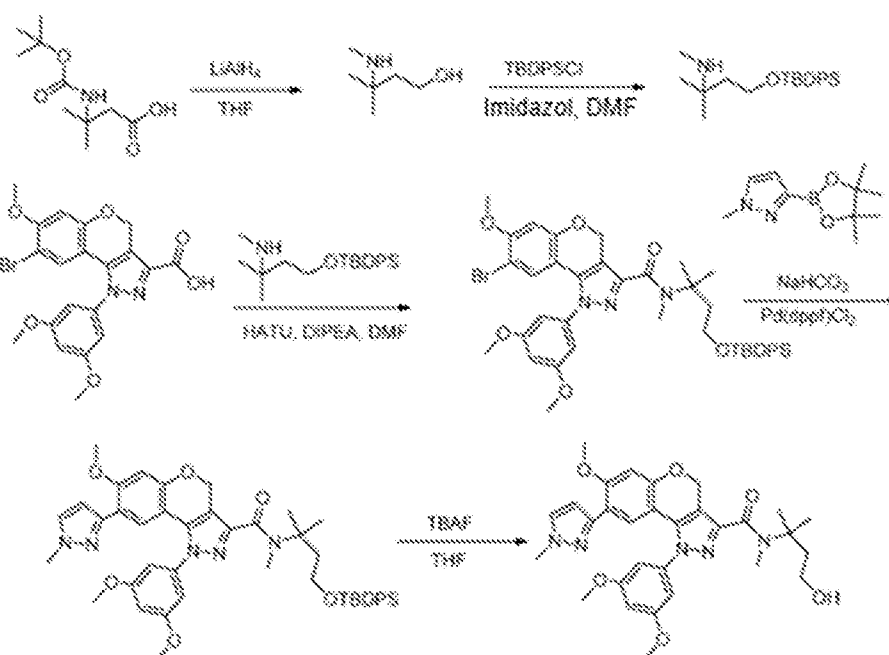
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 132			m/z: 551 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,611 (s, 1H), 7,535-7,529 (d, 2H, J =2,4 Hz), 7,513-7,507 (d, 1H, J =2,4 Hz), 7,312-7,306 (d, 1H, J =2,4 Hz), 6,663 (s, 1H), 6,561-6,556 (d, 1H, J =2,0 Hz), 5,526 (s, 2H), 3,884 (s, 3H), 3,866 (s, 3H), 3,460 (s, 3H), 1,828 (s, 6H).
 N-(2-cianopropan-2-il)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 133			m/z: 465 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,498-7,460 (m, 2H), 7,223-7,207 (1H), 6,543 (s, 1H), 6,511 (s, 1H), 5,479 (s, 2H), 3,779 (s, 3H), 3,450 (s, 3H), 2,218-2,201 (d, 2H), 1,828 (s, 6H), 1,726-1,659 (m, 1H), 0,792 (s, 3H), 0,775 (s, 3H).

Ejemplo 7. 1-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 134)

[0226]

Esquema 6



Paso 1: 3-metil-3-(metilamino)butan-1-ol

[0227] Una mezcla de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (434 mg, 2,0 mmol) y LiAlH_4 (10 ml, 10 mmol, 1 mol/L en THF) en THF (10 ml) se calentó a 60 °C. bajo N_2 durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml), seguido de NaOH al 15 % (1 ml acuoso). A continuación, la mezcla se extrajo con DCM:MeOH 10:1 (20 ml x 3), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar 3-metil-3-(metilamino)butan-1-ol (117 mg, rendimiento 50 %). $m/z = 118,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: 4-(terc-butildifenilsililoxi)-N,2-dimetilbutan-2-amina

[0228] Se agitó una mezcla de 3-metil-3-(metilamino)butan-1-ol (117 mg, 1,0 mmol), TBDPSCI (274 mg, 1,0 mmol) e imidazol (210 mg, 3,0 mmol) en DMF (10 ml). a temperatura ambiente bajo N_2 durante 4 hrs. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (20 ml x 3), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (gel de sílice:PE:EA=1:1) para proporcionar 4-(terc-butildifenilsililoxi)-N,2-dimetilbutan-2-amina (80 mg, rendimiento 23 %).

Paso 3: 8-bromo-N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0229] A una solución de ácido 8-bromo-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (69 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-(terc-butildifenilsililoxi)-N,2-dimetilbutan-2-amina (54 mg, 0,15 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (59 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente. bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. luego se apaga con bicarbonato de sodio (10 ml, 10 %) y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO_3 (10 ml, solución al 10 %), salmuera (10 ml) y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (3:1) como eluyente para proporcionar 8-bromo-N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutano-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (65 mg, 54 %) como sólido de color amarillo claro. $m/z = 820,2$ $[\text{M}+\text{Na}]$.

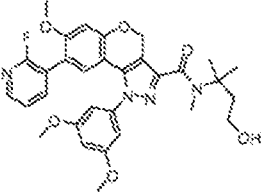
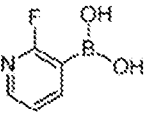
Paso 4: N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0230] A una solución de 8-bromo-N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (27 mg, 0,034 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió y 1-metil-3-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (21 mg, 0,10 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,0068 mmol) y NaHCO_3 (9 mg, 0,10 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y se añadió agua (0,3 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h en condiciones de PM. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto bruto se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se eliminó al vacío; el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, A 10 mmol NH_4HCO_3 , B. CH_3CN) para proporcionar N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (15 mg, 55 %) como un sólido blanco. $m/z = 822,3$ $[\text{M}+\text{Na}]$.

Paso 5: 1-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 134)

[0231] Una mezcla de N-(4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (15 mg, 0,019 mmol) y TBAF (0,06 ml, 0,06 mmol, 1,0 mol.L⁻¹) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, A 10 mmol NH_4HCO_3 , B. CH_3CN) para proporcionar 1-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (6 mg, 57 %) como sólido de color amarillo claro. $m/z = 562,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,73-6,72 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,58(s, 1H), 6,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,46(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,85(s, 3H), 3,81(s, 6H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,54 (s, 6H).

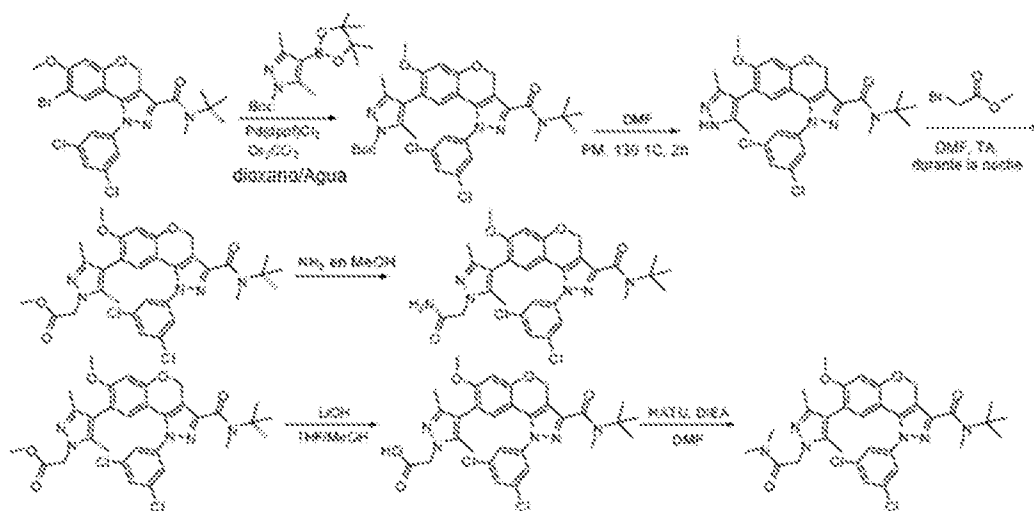
[0232] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 6.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 1-(3,5-dimetoxifenil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 135			m/z: 577 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 11H), 3,28 (s, 3H), 2,20 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 8. N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 136)

[0233]

Esquema 7



Paso 1: terc-butil 4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato

[0234] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (330 mg, 0,61 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 6 ml) se añadió terc-butil 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (297 mg, 0,92 mmol), PdCl₂(dppf) (89 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (398 mg, 1,22 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h en condiciones de PM. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo:acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (230 mg, 56 %) como un sólido blanquecino.

Paso 2: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0235] Una solución de terc-butil 4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato (120 mg, 0,18 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h en condiciones de PM. La solución se diluyó con H₂O (50 ml), se extrajo con EA (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto bruto (100 mg, 99 %) como un sólido amarillo pálido. m/z = 654 [M+H]⁺.

Paso 3: metil 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato (Compuesto 138)

[0236] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol) en DMF (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (117 mg, 0,36 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (55 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para producir metilo 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato (100 mg, 88 %) como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 626 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44–7,43(m,3H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 6H), 52 (s, 9H).

Paso 4: 8-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 139).

[0237] Una mezcla de metil 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato (10 mg, 0,016 mmol) y NH₃ en MeOH (2 ml) se selló y se calentó a 60°C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (7 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. CLEM *m/z* = 611 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44–7,43(m,3H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 6H), 52 (s, 9H).

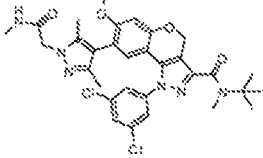
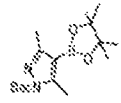
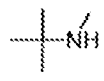
Paso 5: Ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (Compuesto 137)

[0238] A una solución de metil 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato (90 mg, 0,14 mmol) en la mezcla de THF (3 ml) y H₂O (3 ml) se le añadió LiOH·H₂O (29 mg), 0,7 mmol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (80 mg, 91 %) como blanco sólido. CLEM *m/z* = 612 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47–7,43(m,3H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,06–2,01 (m, 6H), 1,52 (s, 9H).

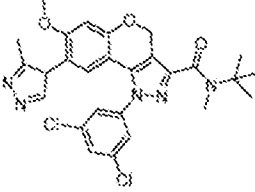
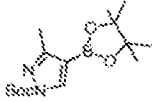
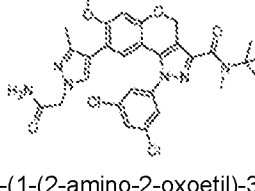
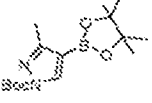
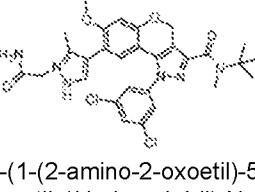
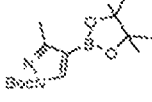
Paso 6: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 136).

[0239] A una solución de ácido 2-(4-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (45 mg, 0,074 mmol) en DMF (1 ml) se añadió clorhidrato de dimetilamina (12 mg, 0,147 mmol), HATU (42 mg, 0,11 mmol) y DIEA (38,2 mg, 0,296 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 43 %) como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 639 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,84(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,24(s, 3H), 3,08(s, 3H), 2,98(s, 3H), 2,00(s, 6H), 51 (s, 9H).

[0240] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 7.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(3,5-dimetil-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 140			<i>m/z</i> : 625 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46–7,44 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,23–6,21 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 2,01 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 6H), 1,52(s, 9H).

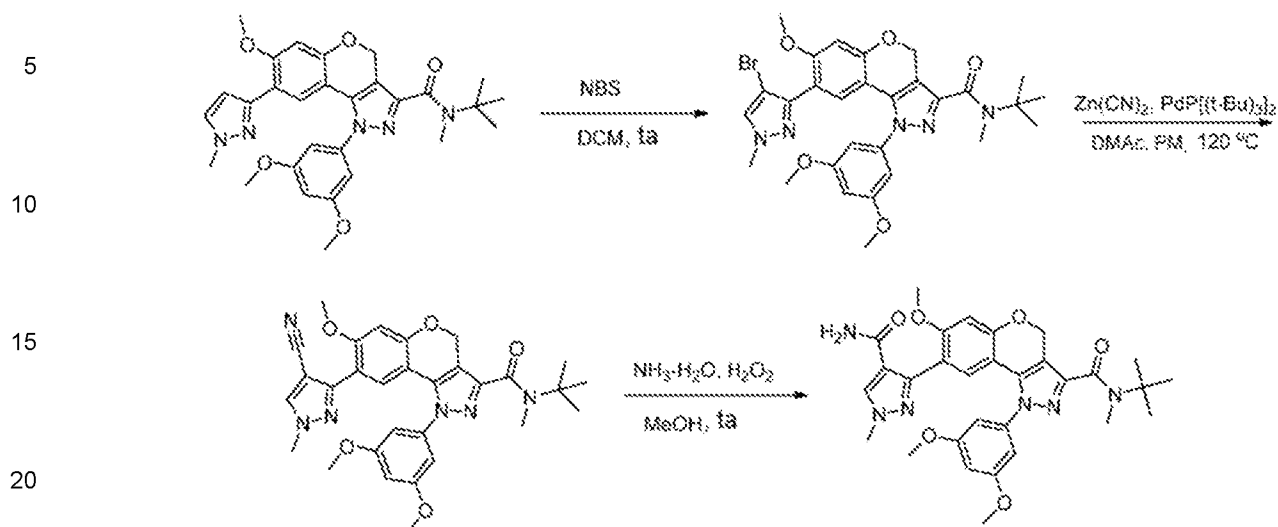
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 141			m/z: 540 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56–7,43(m,4H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 8-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 142			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,48(s,4H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,60(s, 1H), 5,45(s, 2H), 4,71(s, 2H), 3,83(s, 3H), 3,25(s, 3H), 2,05(s, 3H), 50 (s, 9H).
 8-(1-(2-amino-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 143			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50–7,48 (m, 4H), 6,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,45(s, 2H), 4,74(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,25(s, 3H), 2,09(s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 9. N-terc-butil-8-(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 144)

[0241]

Esquema 8



Paso 1: 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 145)

[0242] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (250 mg, 0,47 mmol) en DCM (10 ml) se añadió NBS (84 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, la mezcla se purificó directamente mediante CCF previo (peth:EA = 3:2) para proporcionar 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4 dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (200 mg, 70 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 610[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,51(t, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

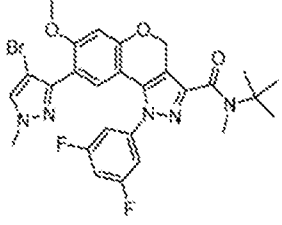
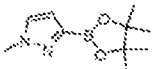
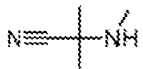
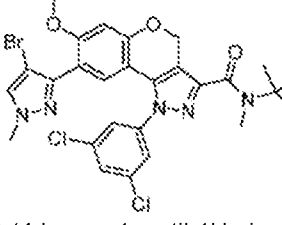
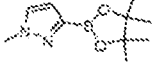
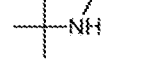
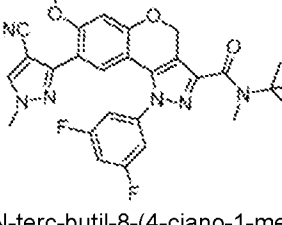
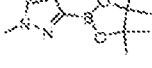
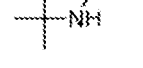
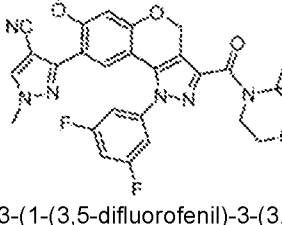
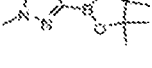
Paso 2: N-terc-butil-8-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 146)

[0243] A una solución de 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (90 mg, 0,15 mmol) en DMAc (3 ml) se añadió cianuro de zinc (52 mg, 0,45 mmol), polvo de zinc (30 mg, 0,45 mmol), y PdP(t-Bu)₃ (15 mg, 0,3 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h en condiciones PM. La mezcla se filtró y se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-8-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (60 mg, 73 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 557 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,77 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,69(m,3H), 6,55(t,1H), 5,54(s, 2H), 3,91(s, 3H), 3,89(s, 3H), 3,82(s, 6H), 3,29(s, 3H), 1,54(s, 9H).

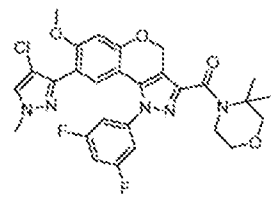
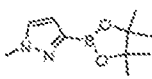
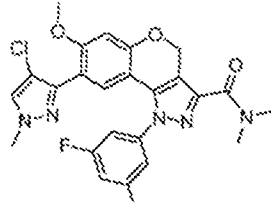
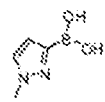
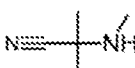
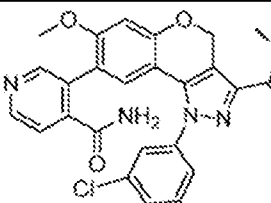
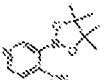
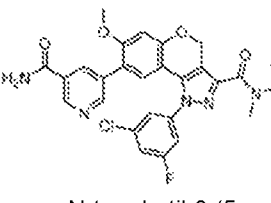
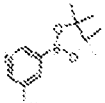
Paso 3: N-terc-butil-8-(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 144)

[0244] A una solución de N-terc-butil-8-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,36 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NH₃.H₂O (0,5 ml) y H₂O₂ (0,5 ml), 30 %) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-8-(4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (6 mg, 29 %) como blanco sólido. CLEM m/z = 575 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,92 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

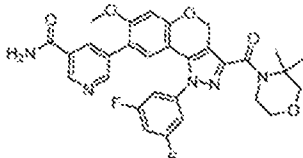
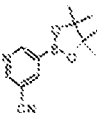
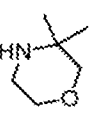
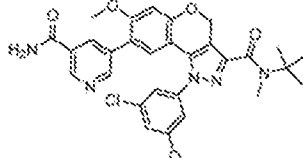
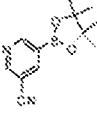
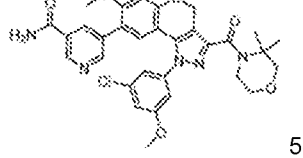
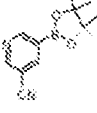
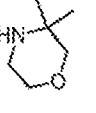
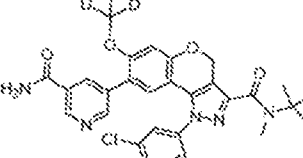
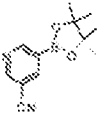
[0245] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 8.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 147			m/z: 597 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,83 (s, 6H).
 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 148			m/z: 618 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50-7,44 (m, 2H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 149			m/z: 533 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 3-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo Compuesto 150			m/z: 561 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

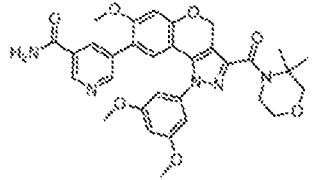
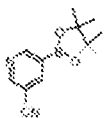
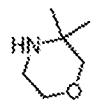
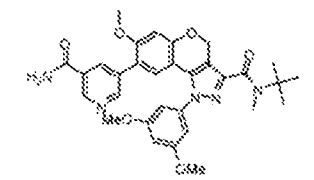
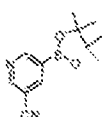
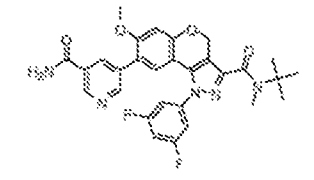
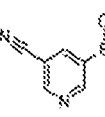
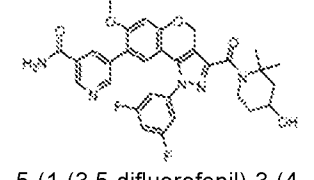
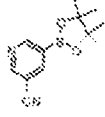
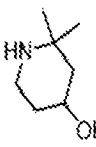
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 (8-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona Compuesto 151			m/z: 570 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 (s, 1H), 7,17–7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,95–6,85 (m, 2H), 1H), 6,70 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,15–4,00 (m, 2H), 3,85–3,83 (m, 8H), (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 8-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 152			m/z: 553 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 (s, 1H), 7,15–7,10 (m, 2H), 6,96, 6,90 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(4-carbamoilpiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 153			m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,669–8,656 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,416 (s, 1H), 7,592–7,579 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,499–9, 7,494 (d, 2H, J=2,0 Hz), 7,453–7,444 (t, 1H, J=1,6 Hz), 6,883 (s, 1H), 6,690 (s, 1H), 5,632–5,484 (m, 4H), 3,765 (s, 3H), 3,260 (s, 3H), 1,510 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(5-carbamoilpiridin-3-il)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 154			m/z: 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,91(d,1H), 8,67(d,1H), 7,08(t,1H), 7,43 (s, 1H), 7,25(m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 53 (s, 9H).

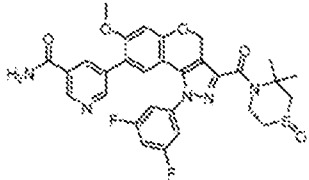
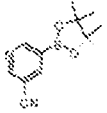
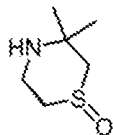
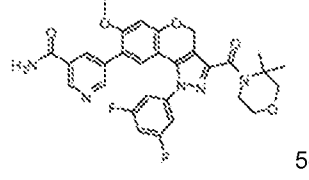
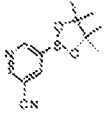
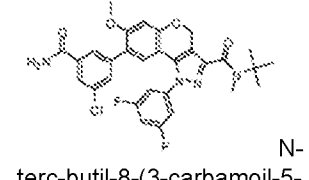
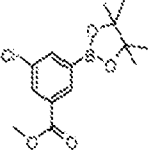
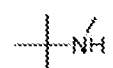
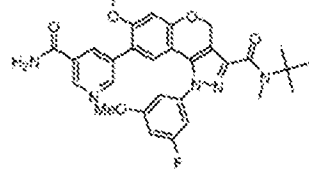
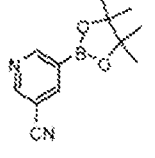
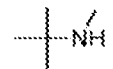
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo) nicotinamida Compuesto 155			m/z: 592 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 2), 1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), (s, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 156			m/z: 576 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 2), 1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,50(s, 2H), 3,84(d, J = 4,1 Hz, 3H), 3,82(s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 5-(1-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinamida Compuesto 157			m/z: 604 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 5-{3-[terc-butil(metil)carbamoyl]-1-(3-cloro-5-D ₃ -metoxifenil)-7-D ₃ -metoxi-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il}piridin-3-carboxamida Compuesto 158			m/z: 582 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): 8,93(d,1H), 8,69(d,1H), 8,04(t,1H), 7,17(t,1H), 7,04(m, 2H), 6,89(s, 1H), 6,72(s, 1H), 5,52(s, 2H), 3,29(s, 3H), 1,54(s, 9H).

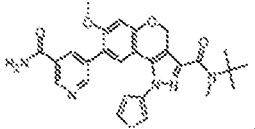
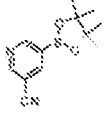
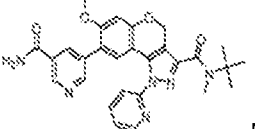
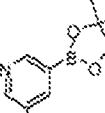
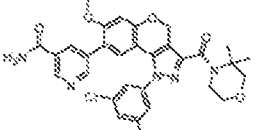
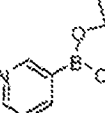
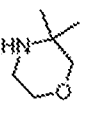
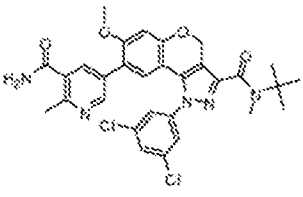
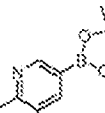
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-(1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrochromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinamida Compuesto 159			m/z: 600 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 2), 1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,72-6,64 (m, 3H), 6,60 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 11H), 3,49 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrochromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 160			m/z: 572 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 2), 0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72-6,67 (m, 3H), 6,59 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,82-3,81 (m, 9H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrochromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 161			m/z: 548 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 5-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrochromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinamida Compuesto 162			m/z: 590 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11-8,10 (m, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

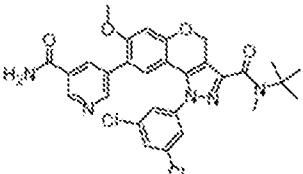
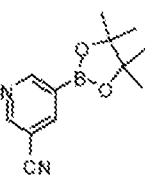
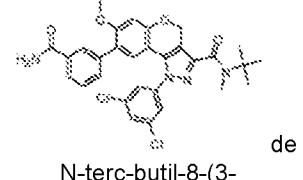
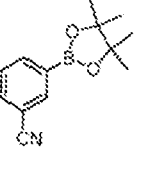
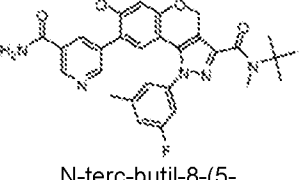
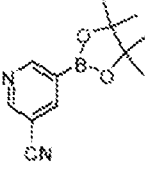
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-[1-(3,5-difluorofenil)-3-[(3,3-dimetil-1-oxo-1H-imidazo[4,5-b]furan-4-yl)carboxamido]-7-metoxi-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il]piridin-3-carboxamida Compuesto 163			m/z: 608 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,39- 4,32 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61 -3,52 (m, 1H), 3,10 (q, J = 13,8 Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).
 5-[(1-(3,5-difluorofenil)-3-[(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il]nicotinamida Compuesto 164			m/z: 576 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 2, 1 Hz, 1H), 7,17 -7,12 (m, 2H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-tert-butyl-8-(3-carbamoyl-5-chlorofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 165			m/z: 581 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-tert-butyl-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 166			m/z: 560 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95-6,85 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 terc-butil-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 167			m/z: 518 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 2, 0 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 terc-butil-8-(5-carbamoylpiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1-(piridin-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 168			m/z: 513 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,86 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,24 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 0,58 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,53(s,9H).
 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinamida Compuesto 169			m/z: 608 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 2, 1 Hz, 1H), 7,50 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
 N-terc-butil-8-(5-carbamoyl-6-metilpiridin-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 170			m/z: 594 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,86(s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76(s, 2H), 5,47(s, 2H), 3,82(s, 3H), 2,6(s, 3H), 2,72(s, 3H), 1,52(s, 9H).

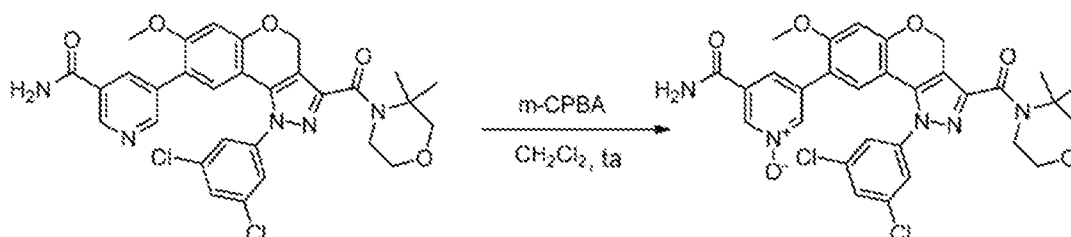
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
 5-{3-[tert-butyl(metil)carbamoil]-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1H,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il}piridin-3-carboxamida Compuesto 171	 CN	 NH	m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 1, 9 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), (s, 3H), 3,19(s, 3H), 1,45 (s, 9H).
 N-tert-butil-8-(3-carbamoilfenil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 172	 CN	 NH	m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79-7,69 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s 1H), 5,47(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,26(s, 3H), 1,52(s, 9H).
 N-tert-butil-8-(5-carbamoilpiridin-3-il)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 173	 CN	 NH	m/z: 544 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 2, 1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), (s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,28(s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,52(s, 9H).

Ejemplo 10. 3-carbamoil-5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]-pirazol-8-il)piridina 1-óxido (Compuesto 174)

[0246]

Esquema 9

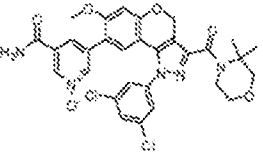
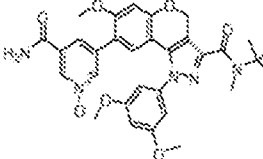
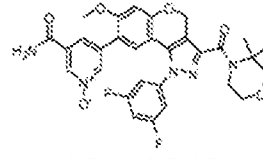
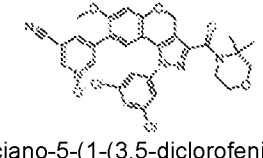


Paso 1: 3-carbamoil-5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-

c]pirazol-8-il)piridina 1-óxido

[0247] A una solución de 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinamida (30 mg, 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió a m-CPBA (26 mg, 0,15 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH_4HCO_3 10 mM)) para proporcionar 3-carbamoil-5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)piridina 1-óxido (20 mg, 65 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 1,3 Hz, 4H), 7,56 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 0,43 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

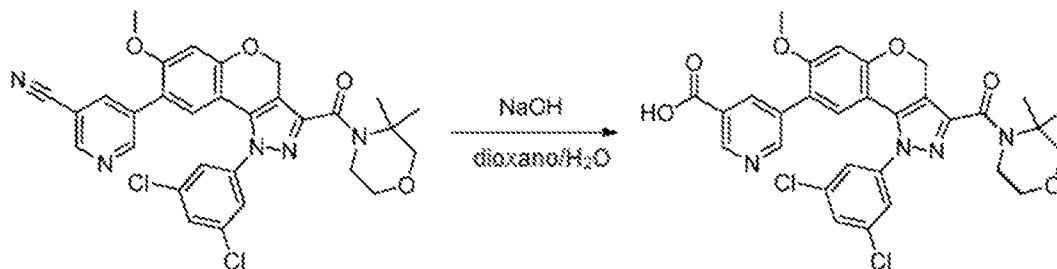
[0248] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 9.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 3-carbamoil-5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)piridina 1-óxido Compuesto 174			m/z : 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 1,3 Hz, 4H), 7,56 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).
 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-5-carbamoilpiridina 1-óxido Compuesto 175			m/z : 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70-6,69 (dm, 3H), 6,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,84 (s, 9H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 3-carbamoil-5-(1-(3,5-difluorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)piridina 1-óxido Compuesto 176	Hz,	 Hz,	m/z : 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,12(d, J = 4,9Hz, 2H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,07 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,85(m, 5H), 3,50(s, 2H), 1,53(s, 6H).
 3-ciano-5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)piridina 1-óxido Compuesto 177			m/z : 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57(t, J = 1,6Hz, 1H), 7,49(d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,36(s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,73(s, 1H), 5,52(s, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 11. Ácido 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazol-8-il)nicotínico (Compuesto 178)

[0249]

Esquema 10



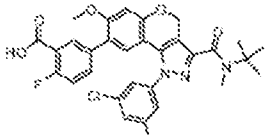
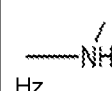
Paso 1 Ácido S-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotínico

[0250] A una solución de 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazol-8-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0,085 mmol) en dioxano/H₂O (1/1, 2 ml) se añadió NaOH (17 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h en condiciones PM. La mezcla se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar ácido 5-(1-(3,5-diclorofenil)-3-(3,3-dimetilmorfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)nicotínico (33 mg, 65 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 609 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (dd, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 86 (d, J = 7,8 Hz, 5H), 3,50 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

[0251] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 10.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
Ácido 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo)benzoico Compuesto 179			m/z: 580 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 8,01–7,87 (m, 2H), 7,67–7,66 (m, 3H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H);, 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

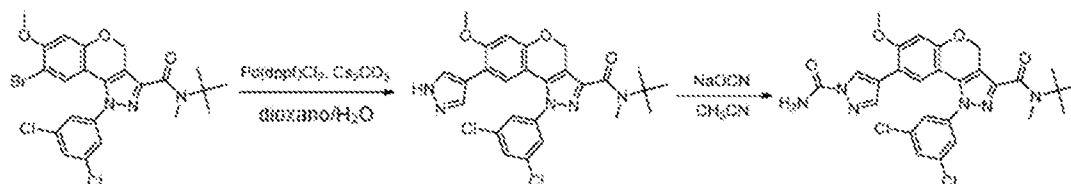
(Continuación)

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 Ácido 5-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)-2-fluorobenzoico Compuesto 180	 Hz, Hz,	 Hz,	m/z: 598 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (dd, J = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,48–7,44 (m, 1H), 7,13–7,08 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,37(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,24(s, 3H), 1,55(s, 9H).

Ejemplo 12. N-terc-butil-8-(1-carbamoil-1H-pirazol-4-il)-1-(3,5-diclorofenilo)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 181).

[0252]

Esquema 11



Paso 1: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0253] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (300 mg, 0,56 mmol) en dioxano/H₂O (10/1, 3 ml) se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (217 mg, 1,12 mmol), Cs₂CO₃ (364 mg, 1,12 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h en condiciones PM. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (280 mg, 95 %) como un sólido blanco. CL-EM m/z = 526 [M+H]⁺.

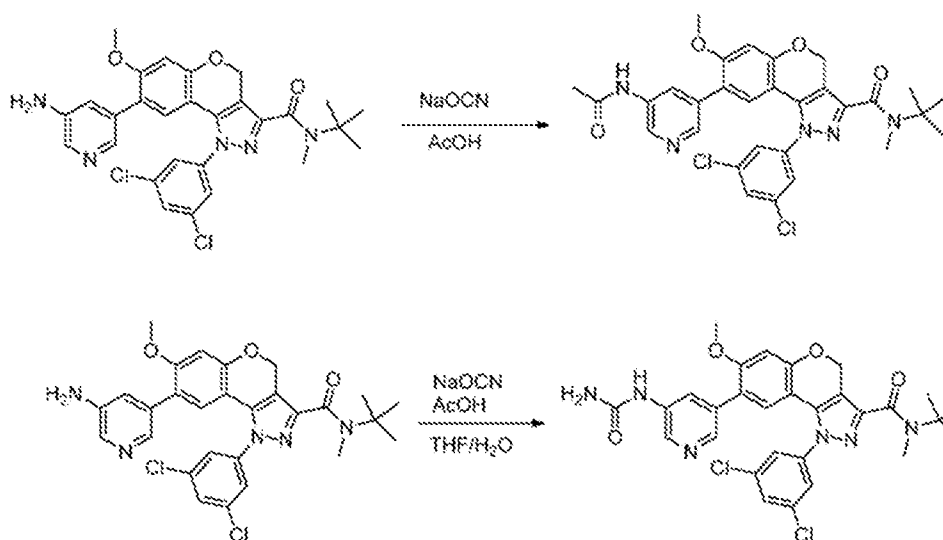
Paso 2: N-terc-butil-8-(1-carbamoil-1H-pirazol-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0254] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,095 mmol) en CH₃CN (3 ml) se añadieron NaOCN (10 mg, 0,19 mmol), HOAc (0,2 ml) y H₂O (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (ac.) (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM)) para proporcionar N-terc-butil-8-(1-carbamoil-1H-pirazol-4-il)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 38 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 569 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 13. N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-ureidopiridin-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0255]

Esquema 12



Paso 1: 8-(5-acetamidopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 182)

[0256] A una solución de N 8-(5-aminopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (5 mg, 0,01 mmol), en AcOH (1 ml) se le añadió NaOCN (2 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (ac.) (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (5 mL *2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La solución se purificó mediante HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar 8-(5-acetamidopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (2 mg, 33 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 594 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,2 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

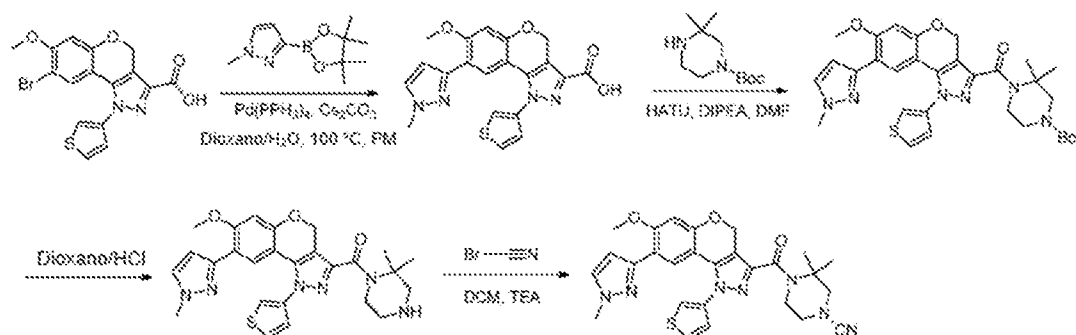
Paso 2: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-ureidopiridin-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 183)

[0257] Una solución de 8-(5-aminopiridin-3-il)-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,036 mmol) en NaOCN (7 mg, 0,11 mmol), HOAc (0,05 ml) y THF/H₂O (1/1,0) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (ac.) (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La solución se purificó mediante HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(5-ureidopiridin-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (5 mg, 24 %) como un sólido blanco. CLEM m/z = 595 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 14. 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonitrilo (Compuesto 184)

[0258]

Esquema 15



Paso 1: Ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

[0259] A una solución de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1 g, 2,46 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 10 ml) se añadió 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (1,02 g, 4,93 mmol), PdCl₂(dppf) (360 mg, 0,49 mmol) y Cs₂CO₃ (1,6 g, 4,93 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en condiciones de PM. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto bruto se purificó mediante HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar el compuesto deseado (300 mg, 30 %) como un sólido blanquecino. CLEM *m/z* = 409 [M+H]⁺.

Paso 2: terc-butil 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato

[0260] Una mezcla de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,123 mmol), HATU (51 mg, 0,135 mmol), terc-butil 3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato (34 mg, 0,135 mmol) y DIPEA (48 mg, 0,369 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar terc-butil 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato (55 mg, 37,2 %) como un sólido blanco CLEM *m/z* = 605 [M+H]⁺.

Paso 3: Clorhidrato de (2,2-dimetilpiperazin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona

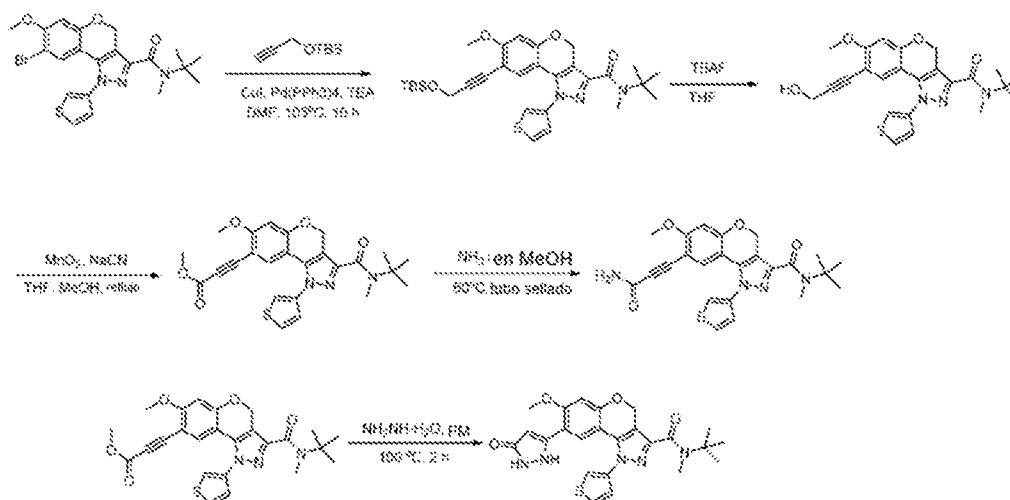
[0261] Una mezcla de terc-butil 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato (55 mg, 0,091 mmol) y dioxano/HCl (4 M, 1 ml) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró para obtener clorhidrato de (2,2-dimetilpiperazin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona (40 mg, 54 %) como un sólido blanco. CLEM *m/z* = 505 [M+H]⁺.

Paso 4: 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonitrilo

[0262] Una mezcla de clorhidrato de (2,2-dimetilpiperazin-1-il)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)metanona (20 mg, 0,037 mmol), bromuro cianico (8 mg, 0,074 mmol) y TEA (12 mg, 0,111 mol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 200-300 mesh, PE:EtOAc = 1:1) para obtener 4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonitrilo (10 mg, 50 %) como un blanco sólido. CLEM *m/z* = 530,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,53–7,52 (m, 1H), 7,49–7,47 (m, 2H), 7,30–7,29 (m, 1H), 7,24–7,23 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,29–4,27 (m, 2H), 87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,65 (s, 6H).

Ejemplo 15. N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 185).

[0263]

Esquema 14

Paso 1: N-terc-butil-8-(3-(terc-butildimetilsiloxi)prop-1-enil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0264] Una mezcla de 8-bromo-N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (47,5 mg, 0,1 mmol), terc-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (51 mg, 0,3 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol), TEA (0,15 ml) en DMF (2 ml) se agitó a 105°C durante 10 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto puro deseado (15 mg, 33 %) en forma de un líquido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,48–7,51 (m, 2H), 7,21–7,22(m,1H), 6,91 (s, 1H), 6,56(s,1), 5,50 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,53(s,9H), 94(s, 9H), 0,15(s, 6H). m/z= 566,2 [M+H]⁺.

Paso 2: N-terc-butil-8-(3-hidroxi)prop-1-enil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0265] A una solución de N-terc-butil-8-(3-(terc-butildimetilsililoxi)prop-1-inil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (56,5 mg, 0,1 mmol) en THF (5 ml) se añadió a TBAF (1 ml, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto bruto deseado N-terc-butil-8-(3-hidroxi)prop-1-enil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (30 mg, 66 %) como un sólido blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z= 452,1 [M+H]⁺.

Paso 3: Metil 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo)propiolato

[0266] Una mezcla de N-terc-butil-8-(3-hidroxi)prop-1-enil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol), NaCN (6 mg, 0,11 mmol), MnO₂ (145 mg, 1,65 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se sometieron a reflujo durante 5h. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto puro deseado (5 mg, 12 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,51–7,54 (m, 2H), 7,20–7,22 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,56(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,82(s, 3H), 3,29(s, 3H), 1,53(s, 9H). m/z= 480,0 [M+H]⁺. y 6 (5 mg, 13 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,51–7,54 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). m/z= 466,0 [M+H]⁺.

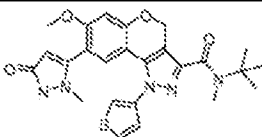
Paso 4: 8-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 186)

[0267] Una solución de metil 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo)propiolato (10 mg, 0,021 mmol) y NH₃ en MeOH (3 ml) se calentaron a 60 °C durante 2 h en un tubo sellado. Se eliminó el disolvente para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg, 50 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,50–7,54 (m, 2H), 7,20–7,22 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,55(s, 2H), 3,88(s, 3H), 3,28(s, 3H), 1,53(s, 9H). m/z= 465,2 [M+H]⁺.

Paso 5: N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 185).

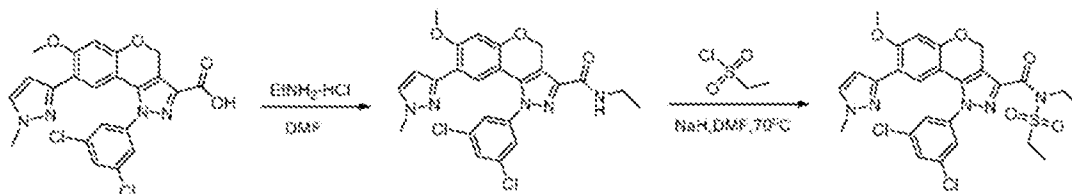
[0268] Una solución de metil 3-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilo)propiolato (6 mg, 0,0125 mmol) en NH₂NH₂H₂O (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h en condiciones PM. El disolvente se eliminó para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (2 mg, 25 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,57–7,59 (m, 2H), 7,25–7,26 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,56(s, 2H), 5,37(s, 1H), 3,98(s, 3H), 3,30(s, 3H), 1,54(s, 9H). m/z= 480,0 [M+H]⁺.

[0269] El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 14.

Compuesto	Material de partida de hidrazinilo	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 187	CH ₃ NH ₂ NH ₂		m/z: 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,57-7,44 (m, 2H), 7,23-7,17(m,1H), 6,72 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 53 (s, 9H).

Ejemplo 16. 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-N-(etilsulfonil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 188)

[0270]

Esquema 15

Paso 1: 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

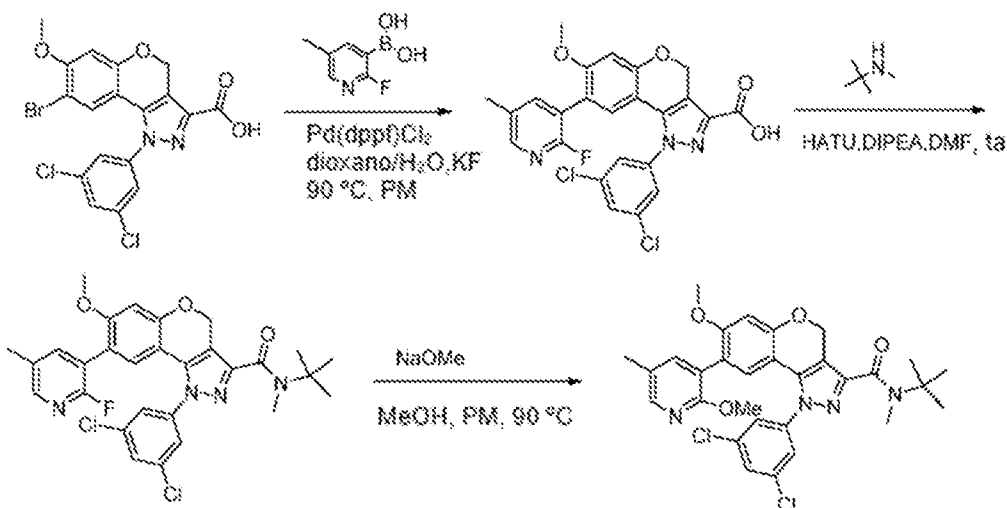
[0271] Una mezcla de ácido 1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,212 mmol), HATU (97 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de etanamina (21 mg, 0,255 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (100 mg, 94 %) como un sólido blanco CLEM m/z [M+H]⁺ 498,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,598 (s, 1H), 7,551-7,546 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 7,509-7,504 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,310-7,304 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,863-6,850 (m, 1H), 6,652 (s, 1H), 6,555-6,550 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,617 (s, 2H), 3,880 (s, 3H), 3,863 (s, 3H), 3,510-3,441 (m, 2H), 1,273-1,237 (t, 3H, J = 2,0Hz).

[0272] Paso 2: 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-N-(etilsulfonil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 188)

[0273] A 0°C, a una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) en DMF, se añadió NaH (24 mg, 0,6 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (77 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a 70°C en una atmósfera de N₂ durante la noche y se inactivó con NH₄Cl sat. y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(3,5-diclorofenil)-N-etil-N-(etilsulfonil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (15 mg, 12,7 %) como un sólido blanco. CLEM m/z [M+H]⁺ 590,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,63 (s, 1H), 7,53(m,3H), 7,33-7,31(m,1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,53 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,69 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 6H).

Ejemplo 17. N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 189)

[0274]

Esquema 16

Paso 1: Ácido 1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

[0275] A una solución de ácido 8-bromo-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (160 mg, 0,34 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 5 ml) se añadió ácido 2-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (106 mg, 0,68 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,068 mmol) y KF (39 mg, 0,68 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en condiciones de PM. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (80 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. CLEM m/z [M+H]⁺ 500.

Paso 2: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

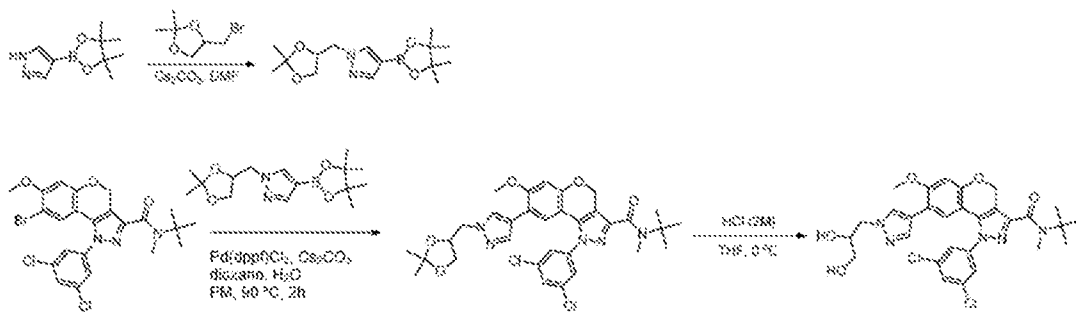
[0276] A una solución de ácido 1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N,2-dimetilpropano-2-amina (14 mg, 0,16 mmol), HATU (45 mg, 0,12 mmol) y agua, diisopropiletilamina (21 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego la mezcla se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar el compuesto deseado (10 mg, 22 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI) m/z = 569 [M+H]⁺.

Paso 3: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-8-(2-metoxi-5-metilpiridina-3-il)-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 189).

[0277] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (5 mg, 0,009 mol) en CH₃OH (1 mL) se añadió metanolato de sodio (1,5 mg, 0,027 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en condiciones PM. La mezcla se purificó mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar el compuesto deseado (2 mg, 39 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI) m/z = 581 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 1,8 Hz, 2H), 7,41 (t J= 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 18. N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuestos 190, 191 y 192)

[0278]

Esquema 17**Paso 1: 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol**

[0279] A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,57 mmol) y 4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (501 mg, 2,57 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Cs₂CO₃, DMF, 0C (1,25 g, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado (500 mg, 63 %) en forma de un aceite amarillo. CLEM (ESI) m/z = 309 [M+H]⁺.

Paso 2: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

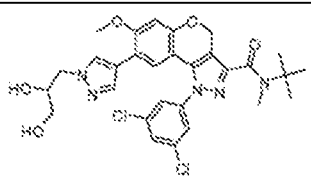
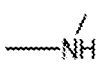
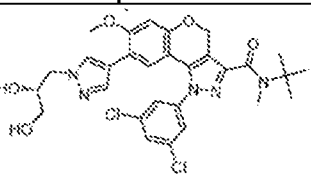
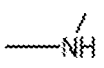
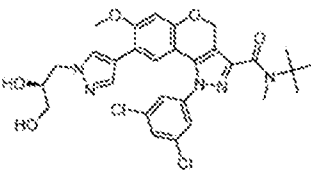
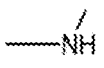
[0280] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,093 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 2 ml) se añadieron 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (57 mg, 0,19 mmol), PdCl₂(dppf) (8 mg, 0,009 mmol) y Cs₂CO₃ (62 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en condiciones PM. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, 10 mM) para

proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (30 mg, 51 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI) $m/z = 640 [M+H]^+$.

Paso 3: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0281] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (30 mg, 0,05 mmol) en THF (3 mL) se añadió HCl 1M (ac., 0,6 ml) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua (10 mM) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 67 %) como un sólido blanco CLEM (ESI) $m/z = 600 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). La separación quiral del Compuesto 190 dio el Compuesto 191 y su estereoisómero el Compuesto 192. La estereoquímica tanto del Compuesto 191 como del Compuesto 192 se asigna provisionalmente.

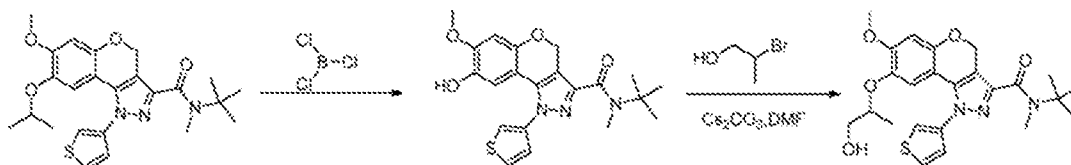
[0282] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 17.

Compuesto	Material de partida de ácido borónico	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 190			m/z : 600 $[M+H]^+$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 191			m/z : 600 $[M+H]^+$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). La estereoquímica se asigna provisionalmente.
 N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-N-metil-1,4H-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 192			m/z : 600 $[M+H]^+$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). La estereoquímica se asigna provisionalmente.

Ejemplo 19. N-terc-butil-8-(1-hidroxiopropano-2-iloxi)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 193)

[0283]

Esquema 18

**Paso 1: N-terc-butil-8-hidroxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida**

[0284] A -10°C , se añadió BCl_3 a N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (200 mg, 0,44 mmol) y se agitó a -10°C durante 2 h. A continuación, la mezcla resultante se añadió a NaHCO_3 sat. (20 ml) a 0°C , se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 3), se secó y se evaporó para obtener N-terc-butil-8-hidroxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (220 mg, crudo) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

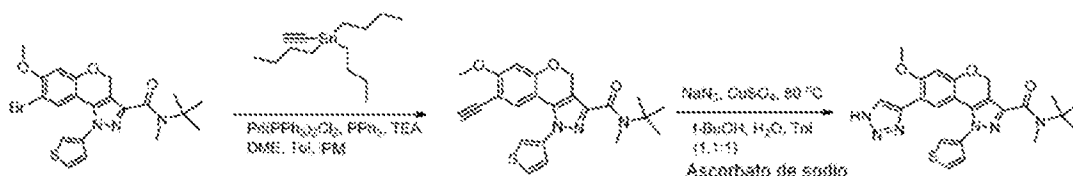
Paso 2: N-terc-butil-8-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 193).

[0285] Una mezcla de N-terc-butil-8-hidroxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (15 mg, 0,036 mmol), 2-bromopropan-1-ol (7,4 mg, 0,054 mmol) y Cs_2CO_3 (35 mg, 0,108 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-terc-butil-8-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (10 mg, 59 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,52–7,47 (m, 2H), 7,23–7,21 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,46–5,38 (m, 2H), 3,90–3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,6 (t, 1H, $J=6,0$ Hz), 3,25 (s, 3H), 2,76 (t, 1H, $J=6,4$ Hz), 1,51 (s, 9H), 1,11 (d, 3H, $J=6,4$ Hz).

Ejemplo 20. N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 194)

[0286]

Esquema 19

**Paso 1: N-terc-butil-8-etinil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida**

[0287] Una mezcla de 8-bromo-N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (500 mg, 1,05 mmol), butil(etinil)estanona (1,65 g, 5,25 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (147 mg, 0,21 mmol), PPh_3 (110 mg, 0,42 mmol) y TEA (318 mg, 3,15 mmol) en DME (10 ml) y tolueno (5 ml) se calentó a 140°C en un microondas durante 5 h. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 200–300 mesh, PE:EtOAc = 10:1) para obtener N-terc-butil-8-etinil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (390 mg, 88 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,1.

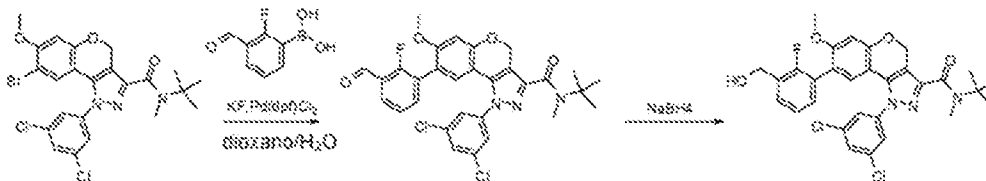
Paso 2: N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 194)

[0288] Una mezcla de N-terc-butil-8-etinil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (110 mg, 0,261 mmol), NaN_3 (85 mg, 1,306 mmol), ascorbato de sodio (103 mg, 0,522 mmol) y CuSO_4 (42 mg, 0,261 mmol) en t-BuOH (3 ml), tolueno (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 80°C en una atmósfera de N_2 durante 5 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 3) y MeOH (5 ml $\times$ 3) para dar el producto bruto. El residuo se purificó mediante CCF preparativo (gel de sílice: DCM:EA = 10:1) para obtener N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (25 mg, 18 %) como un sólido blanco. CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,65 (s, 1H), 7,56–7,55 (m, 2H), 7,25–7,23 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,976 (s, 3H), 3,281 (s, 3H), 1,515 (s, 9H).

Ejemplo 21. N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 195)

[0289]

Esquema 20



Paso 1: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-formilfenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0290] A una solución de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,093 mmol) en dioxano/H₂O (5/1, 2 ml) se añadieron ácido 2-fluoro-3-formilfenilborónico (35 mg, 0,186 mmol), KF (11 mg, 0,186 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0,019 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en condiciones PM. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante Combi-Flash (fase móvil: acetonitrilo/agua (NH₄HCO₃ 10 mM) para producir N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-formilfenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 37 %) como un sólido blanco. CLEM m/z [M+H]⁺ 582.

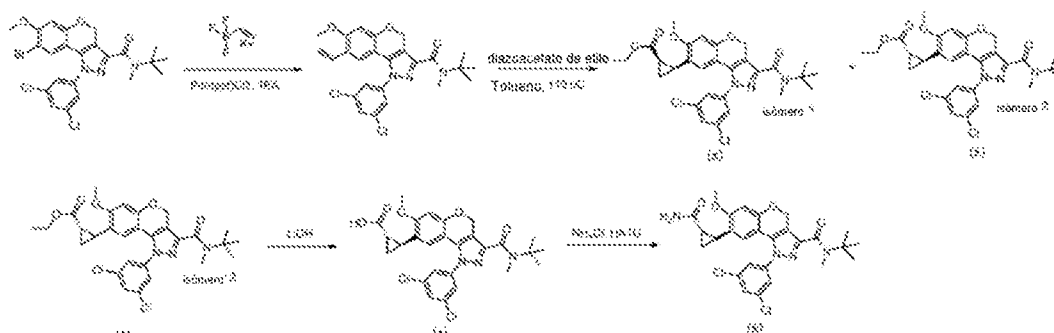
Paso 2: N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 195)

[0291] A una solución de N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-formilfenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, 0,034 mmol) en CH₃OH (2 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió NaBH₄ (2,6 mg, 0,069 mmol). La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (NH₄HCO₃ 10 mM) para dar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-8-(2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (15 mg, 75 %) como un sólido blanco. CLEM m/z [M+H]⁺ 584. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 22. N-(terc-butil)-8-((1SR,2SR)-2-carbamoilciclopropil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0292]

Esquema 21



Paso 1: N-(terc-butil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-vinil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

[0293] Una mezcla de 8-bromo-N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (100 mg, 0,186 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (5 mg, 0,372 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,1 eq.) y TEA (2 eq.) en 2 ml de EtOH (0,1 mol/l). Se dejó a reflujo durante 3 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM) para proporcionar N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-vinil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (85 mg, rendimiento: 94,44 %) como un sólido blanco. CLEM: m/z = 487(M+H)⁺.

Paso 2: (1RS,2SR)-etil 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxilato (Compuesto 197) y (1SR,2SR)-etil 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxilato (Compuesto 198)

[0294] Una mezcla del compuesto N-terc-butil-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-vinil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (85 mg, 0,175 mmol), diazoacetato de etilo (200 mg, 10 eq.) en 5 ml de tolueno se selló y se calentó a 110°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el isómero 1 (10 mg, 10 %) como un sólido blanco y el isómero 2 (25 mg, 25 %) como un sólido blanco.

[0295] Compuesto 197: CLEM: m/z = 572 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,44-5,33 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,0-1,99 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,28-1,26 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 3H). Se asigna provisionalmente la estereoquímica.

[0296] Compuesto 198: CLEM: m/z = 572 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,39-5,38 (m, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,24-3,23 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 3H), 0,92-0,89 (m, 1H). Se asigna provisionalmente la estereoquímica.

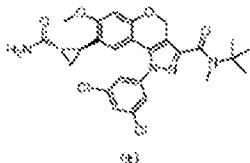
Paso 3: Ácido (1SR,2SR)-2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 204)

[0297] A una solución de (1SR,2SR)-etil 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxilato (Compuesto 198) (20 mg, 0,035 mmol) en MeOH/H₂O (3:1) (4 ml) se añadió LiOH·H₂O (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró y se purificó mediante CCF preparativo (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar ácido 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxílico (17 mg, rendimiento: 89,5 %) en forma de un sólido blanco. CLEM: m/z = 544 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,50 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,40-5,38 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,56-2,53 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,43 (m, 2H), -1,10 (m, 1H).

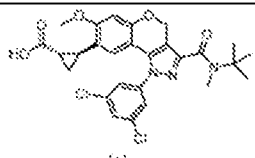
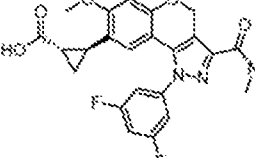
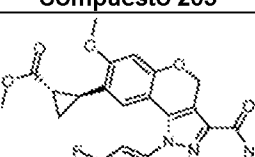
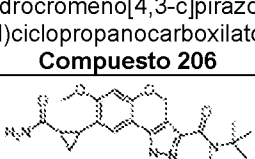
Paso 4: N-(terc-butil)-8-((1SR,2SR)-2-carbamoilciclopropil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 201)

[0298] Una mezcla del compuesto de ácido 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxílico (del Compuesto 204) (10 mg, 0,0184 mmol), NH₄Cl (5 eq.), HATU (1,2 eq, 8,5 mg), DIPEA (3 eq.) en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-terc-butil-8-(2-carbamoilciclopropil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (8 mg, rendimiento: 80,16 %) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 543 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,50 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,44 (bs, 1H), 5,35-5,31 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 0,89-0,84 (m, 1H).

[0299] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 21.

Compuesto	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 N-(terc-butil)-8-((1SR,2SR)-2-carbamoilciclopropil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 200		m/z: 543 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51-7,50 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,44 (bs, 1H), 5,35-5,31 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 0,89-0,84 (m, 1H).

(Continuación)

Compuesto	Material de partida de amina	CL-EM	RMN
 Ácido (1SR,2SR)-2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxílico Compuesto 203		m/z: 544 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51–7,50 (m, 2H). 7,45–7,44 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,40–5,38 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,56–2,53 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,46–1,43 (m, 2H), 1,15–1,10 (m, 1H).
 Ácido (1SR,2SR)-2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxílico Compuesto 205		m/z: 512 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,08 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 2H), 6,98 (td, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,50–2,54 (m, 1H), 1,49–1,53 (m, 11H), 0,85–0,92 (m, 1H).
 (1SR,2SR)-metil 2-(3-(terc-butil(metil)carbamoil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il)ciclopropanocarboxilato Compuesto 206		m/z: 526 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,10 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 2H), 6,98 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,51 (ddd, J = 9,2, 6,7, 4,3 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (dt, J = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 0,83–0,87 (m, 2H).
 N-(terc-butil)-8-((1SR,2SR)-2-carbamoilciclopropil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-N-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 199		m/z: 511 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,12 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 2H), 6,99 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,47–5,29 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,51 (ddd, J = 9,2, 6,7, 4,3 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (dt, J = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 1,36–1,25 (m, 1H), 0,85 (ddd, J = 8,1, 6,7, 4,4 Hz, 1H).

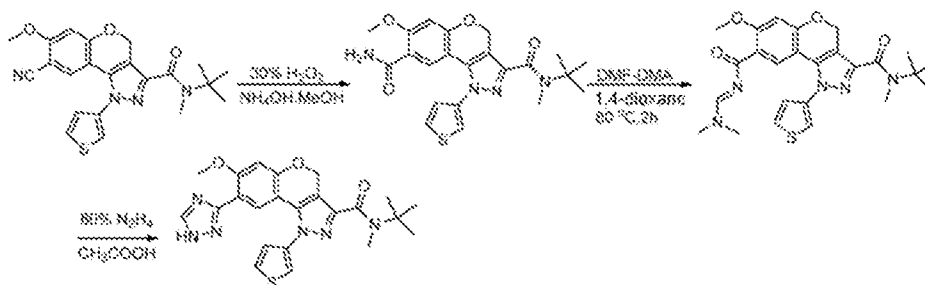
Ejemplo 23. N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (Compuesto 207)

[0300]

Esquema 22

5

10

**Paso 1: N³-terc-butil-7-metoxi-N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida**

[0301] Una mezcla de N-terc-butil-8-ciano-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), H₂O₂ al 30 % (2 ml) y NH₄OH (2 ml) en MeOH (10 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (10 mL x 3), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar N³-terc-butil-7-metoxi- N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida (151 mg, 72 %) como un sólido blanco que se usó directamente sin purificación adicional. m/z=441,1 [M+H]⁺.

Paso 2: (E)-N³-terc-butil-N⁸-((dimetilamino)metileno)-7-metoxi-N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida

[0302] Una mezcla de N³-terc-butil-7-metoxi-N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida (30 mg, 0,068 mmol) y DMF-DMA (24 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 800°C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, entonces la reacción se concentró para proporcionar (E)-N³-terc-butil-N⁸-((dimetilamino)metileno)-7-metoxi-N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida (35 mg, 100 %) como un aceite de color amarillo claro que se usó directamente sin purificación adicional. m/z=496 [M+H]⁺.

Paso 3: N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamidz (Compuesto 207)

[0303] A una solución de (E)-N³-terc-butil-N⁸-((dimetilamino)metileno)-7-metoxi-N³-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxamida (10 mg, 0,02 mmol) en AcOH (1 ml) a 0°C, N₂H₄H₂O al 80 % (3 mg, 0,06 mmol) se añadió. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (10 mL x 3), NaHCO₃ (sat.) (10 mL x 3), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF previo (gel de sílice: PE:EA = 1:1) para proporcionar N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-8-(1H)-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (5 mg, 48 %) como un sólido blanco. m/z=465,0 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,46 (br, 1H), 7,88–7,85 (m, 2H), 7,55–7,54 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,72(s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,03(s, 3H), 3,29(s, 3H), 2,86(s, 3H), 51 (s, 9H).

[0304] El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 21.

45

50

55

60

Compuesto	Material de partida de hidrazinilo	Material de partida de amina	CL/EM	RMN
N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida Compuesto 208	MeN ₂ H ₄		m/z: 479 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87(s, 1H), 7,49(s, 1H), 7,44(d, J =5,2 Hz, 1H), 7,20(d, J =5,2 Hz, 1H), 6,92(s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,55(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,68(s, 3H), 3,27(s, 3H), 1,51(s, 9H).

Ejemplo 24. CE₅₀ de producción de AMP cíclico en células CHO FSHR + CE₂₀ FSH (Ensayo A)

[0305] Se sembraron 2500 células Cho-FSHR-LUC-1-1-43 por pocillo en 5 ml de DMEM/F12 libre de rojo fenol + FBS al 1 %. Las células se sembraron en placas de bajo volumen blancas sólidas de 384 pocillos (Greiner 784075) de Multidrop. Las células se ensayaron añadiendo 100 µl de 2X CE₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1 % BSA) mediante

Multidrop a 2 µl del compuesto de prueba estampado en placas de 384 pocillos (los compuestos se diluyen 1:50). La concentración final de FSH fue 0,265 pM y la concentración final de IBMX fue 200 µM. El mapa de placas de compuestos fue el siguiente: Columna 1: 2 ml de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl de compuesto de prueba, diluido 1:4 en DMSO al 100 %, o 2 µl de FSH, diluido 1:4 en DMEM/F12 + BSA al 0,1 %. La concentración inicial de FSH fue 50 nM (la concentración final fue 0,5 nM). Además, la columna 23 contenía 2 µl de referencia CE₁₀₀ FSH (100X) (diluida en DMEM/F12 + BSA al 0,1 %) a una concentración final de 0,5 nM, y la columna 24 contenía 2 µl de compuesto de referencia 2 AS707664/2 1 µM. Se transfirieron 5 µl de la mezcla de compuesto + CE₂₀ FSH a placas celulares (dilución 1:2 en 5 µl de medio celular). Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 h. Se agregaron 10 µl de reactivos HTRF mixtos (CisBio #62AM4PEC) por pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se leyeron en Envision utilizando el protocolo cAMP HTRF de 384 pocillos de bajo volumen. La lectura fue la relación de fluorescencia calculada (665 nm/620 nm). Los valores dados en porcentaje (%) indican el efecto porcentual (respuesta) a una determinada concentración de agonista en relación con la respuesta máxima del estándar de FSH. Los resultados se proporcionan a continuación.

Ejemplo 25. CE₅₀ FSH de la granulosa de rata (ensayo B)

[0306] El ensayo se realizó según las enseñanzas de Yanofsky et al. (2006) Activación alostérica del receptor de la hormona estimulante del folículo (FSH) mediante agonistas selectivos no peptídicos (JBC 281(19): 13226-13233). Los resultados se proporcionan a continuación.

[0307] Los datos se interpretan de la siguiente manera:

+	> 500 nM;
++	101-500 nM;
+++	10-100 nM;
++++	< 10 nM.

Número compuesto	Ensayo A (nM)	Ensayo B (nM)
1	++++	+++
2	++++	+++
3	++++	+++
4	+++	+
5	+++	++
6	+ +++	++
7	+++	++
8	++++	++
9	++++	++
10	++++	+++
11	++++	
12	++++	+++
13	+++	
14	++++	+++
15	++++	
16	++++	++
17	++++	++
18	+++	++
19	+++	++
20	++++	++
21	++++	+++
22	++++	+++
23	++++	+++
24	++++	+++
25	++++	+++
26	+++	++
27	+++	+
28	++++	++
29	+++	++
30	++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	++++	+++
34	++++	+++

(Continuación)

	Número compuesto	Ensayo A (nM)	Ensayo B (nM)
	35	++++	
5	36	++++	+++
	37	+++	+
	38	+++	++
	39	+++	++
10	40	++++	+++
	41	+++	++
	42	++++	+++
	43	++++	+++
	44	++++	+++
15	45	++++	
	46	+++	++
	47	+++	
	48	+++	++
	49	++++	+++
20	50	++++	++
	51	+++	++
	52	+++	++
	53	+++	++
25	54	++++	+++
	55	++++	+++
	56	+++	++
	57	+++	++
	58	+++	+
30	59	+++	+
	60	++++	++
	61	++++	+++
	62	++++	+++
	63	+++	++
35	64	+++	++
	65	++++	+++
	66	++++	+++
	67	++++	++
40	68	++++	++
	69	++++	+++
	70	++++	+++
	71	+++	++
	72	++++	+++
45	73	++++	++
	74	++++	+++
	75	+++	+++
	76	+++	+
	77	++++	+++
50	78	++++	+++
	79	+++	++
	80	++++	++
	81	+++	++
55	82	++++	+
	83	++++	++
	84	+++	++
	85	+++	+
	86	++++	++
60	87	+++	++
	88	+++	++
	89	++++	++
	90	++++	++
65	91	++++	+++

(Continuación)

	Número compuesto	Ensayo A (nM)	Ensayo B (nM)
5	92	++++	+++
	93	++++	+++
	94	++++	++++
	95	+++	+++
	96	++++	++++
10	97	++++	++++
	98	++++	++
	99	++++	+++
	100	++++	+++
	101	++++	+++
15	102	++++	+++
	103	+++	+
	104	+++	+
	105	++++	+++
	106	+++	+
20	107	++++	++
	108	++++	+++
	109	++++	+++
	110	++++	+++
25	111	+++	++
	112	+++	++
	113	++++	+++
	114	+++	++
	115	++++	++
30	116	++++	+++
	117	++++	+++
	118	++++	+++
	119	++++	++
35	120	++++	+++
	121	+++	+
	122	+++	++
	123	++++	+++
	124	+++	
40	125	++++	+++
	126	+++	
	127	+++	++
	128	+++	
	129	+++	
45	130	+++	++
	131	+++	+++
	132	+++	++
	133	++++	
50	134	+++	+
	135	++++	+++
	136	++++	+++
	137	++++	++
	138	++++	++
55	139	++++	+++
	140	++++	++
	141	++++	+++
	142	++++	+++
	143	+++	
60	144	+	
	145	++++	++
	146	++++	++
	147	++++	+
	148	++++	+++
65	149	++++	+++

(Continuación)

	Número compuesto	Ensayo A (nM)	Ensayo B (nM)
	150	++++	+++
5	151	++++	+++
	152		
	153	++++	+++
	154	++++	++++
10	155	++++	++++
	156	++++	+++
	157	++++	++++
	158	++++	+++
	159	++++	+++
15	160	++++	+++
	161	++++	+++
	162	++++	++
	163	++++	++
	164	++++	++++
20	165	++++	+++
	166	++++	++
	167	++++	+++
	168	++++	++
25	169	++++	++
	170	++++	++
	171	++++	++++
	172	++++	+++
	173	++++	+++
30	174	++++	+++
	175	++++	+++
	176	++++	+++
	177	++++	+++
	178	++++	++++
35	179	+++	++
	180	+++	
	181	++++	+++
	182	++++	++++
40	183	++++	+++
	184	++++	+++
	185	+++	++
	186	+++	
	187	++++	++
45	188	++++	++
	189	+++	++
	190	+++	+
	191	+++	++
	192	++	
50	193	+++	++
	194	++++	+
	195	+++	+++
	196	++++	++
55	197	+++	+
	199	++++	++
	205	+++	
	206	++++	++
	207	++++	++
60	208	+++	+

Ejemplo 26. Preparaciones farmacéuticas**[0308]**

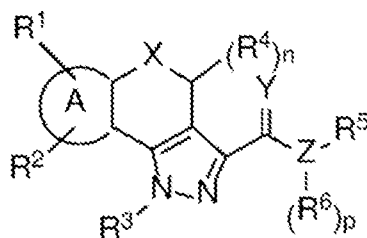
- (A) Viales para inyección: Una solución de 100 g de un ingrediente activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de forma estéril y se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.
- 5 (B) Supositorios: Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.
- 10 (C) Solución: Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se completa la solución hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución podría usarse en forma de gotas para los ojos.
- (D) Ungüento: Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- 15 (E) Comprimidos: Se prensa una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para dar comprimidos de manera convencional en de tal forma que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.
- (F) Comprimidos recubiertos: Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y a continuación se recubren de manera convencional con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.
- 20 (G) Cápsulas: Se introducen 2 kg de un principio activo según la invención en cápsulas de gelatina dura de forma convencional, de tal forma que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.
- (H) Ampollas: Se filtra de forma estéril una solución de 1 kg de un ingrediente activo según la invención en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.
- 25 (I) Pulverización para inhalación: se disuelven 14 g de un ingrediente activo según la invención en 10 litros de solución isotónica de NaCl y la solución se transfiere a recipientes de pulverización disponibles comercialmente con un mecanismo de bomba. La solución se puede rociar en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

30 **[0309]** Si bien en el presente documento se describen varias formas de realización de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos de esta invención y los métodos descritos en el presente documento. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O;

Y es O;

Z es N;

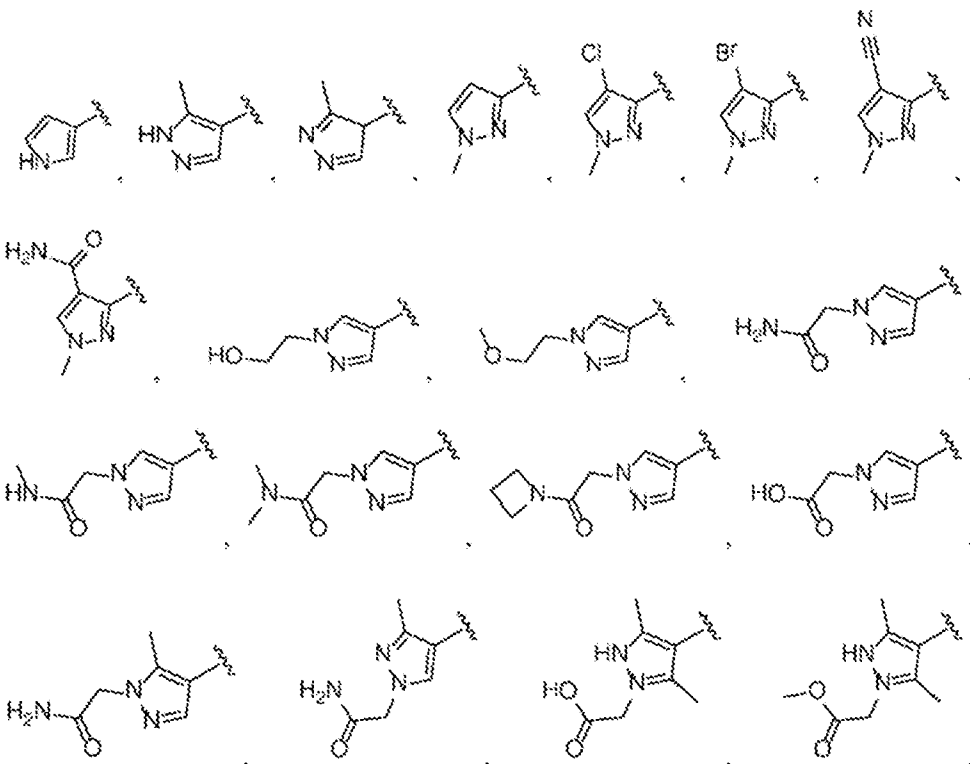
cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

dos grupos R en el mismo átomo, se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo arilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

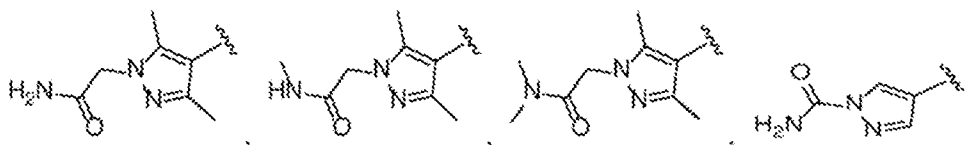
Anillo A es fenilo;

R¹ es -O;

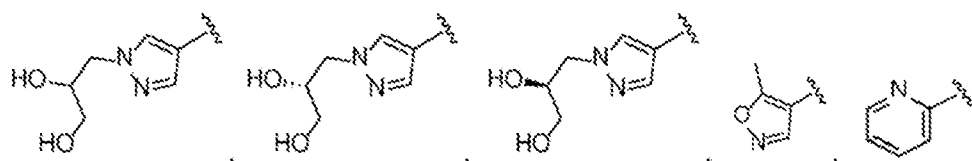
R² es



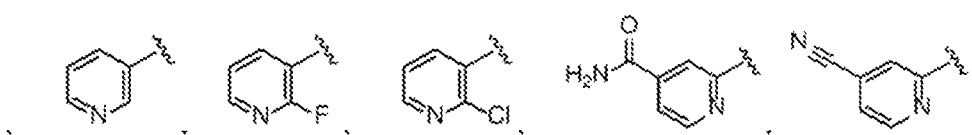
5



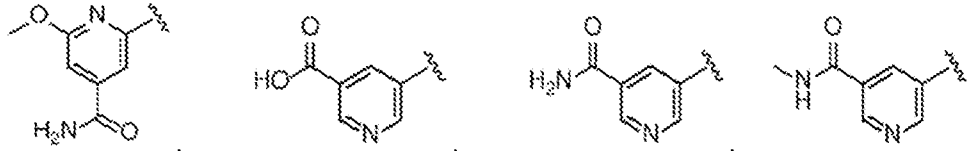
10



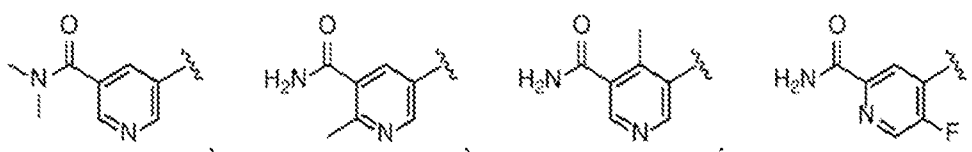
15



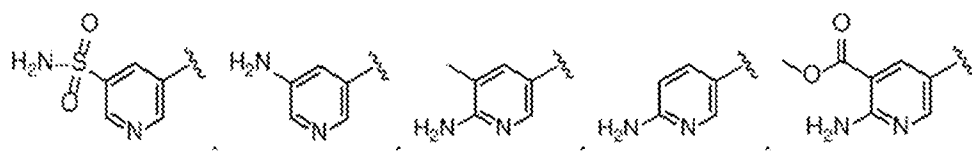
20



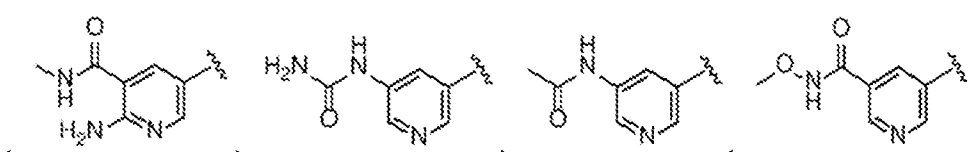
25



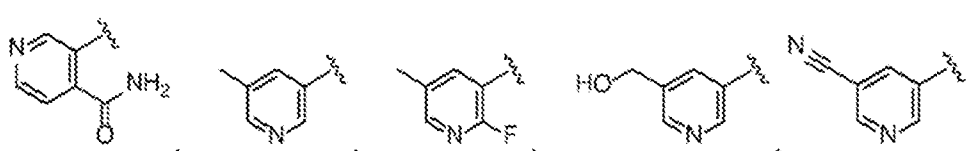
30



35



45

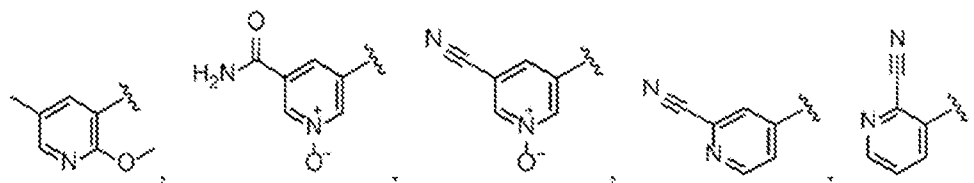


50

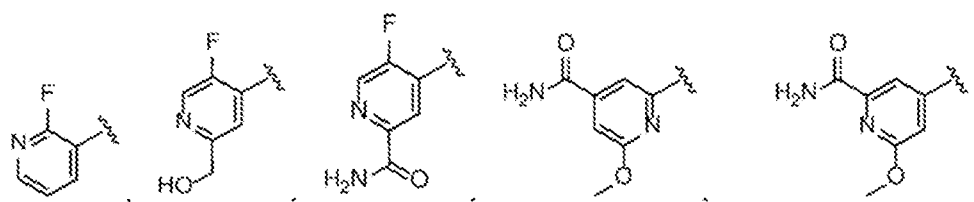


55

5

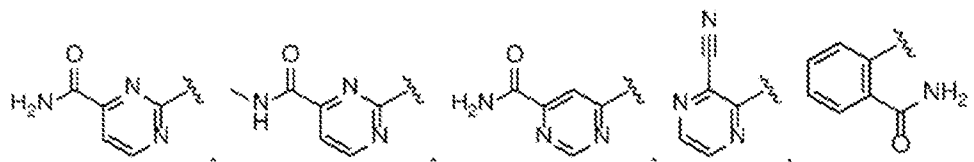


10



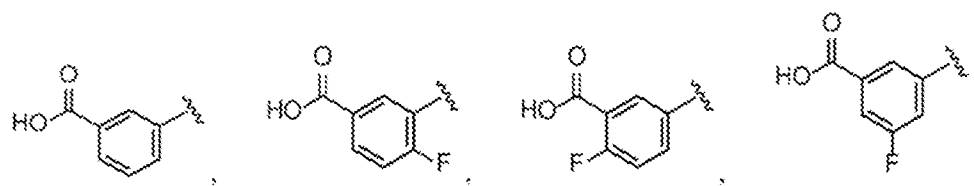
15

20



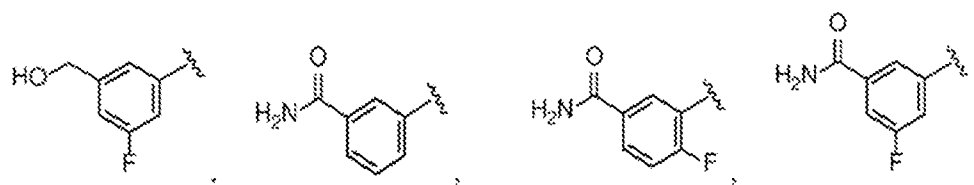
25

30



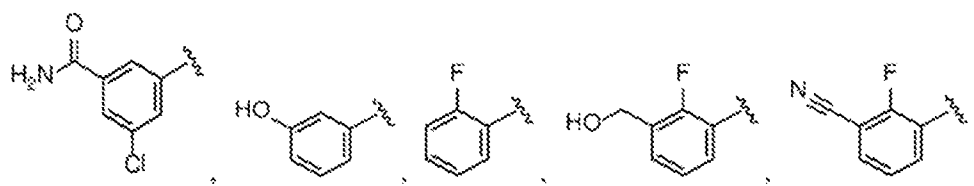
35

40

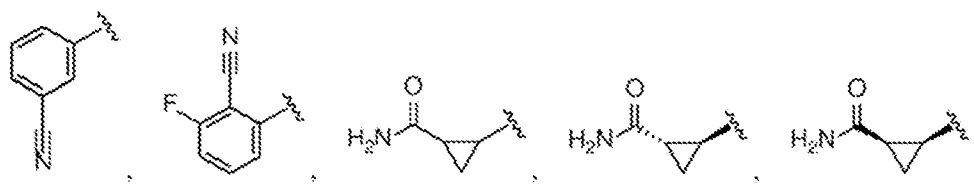


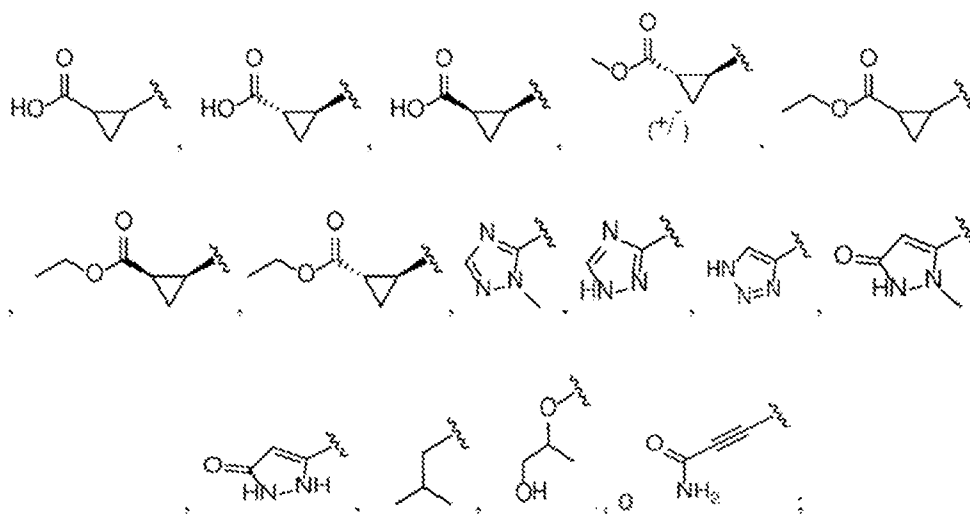
45

50

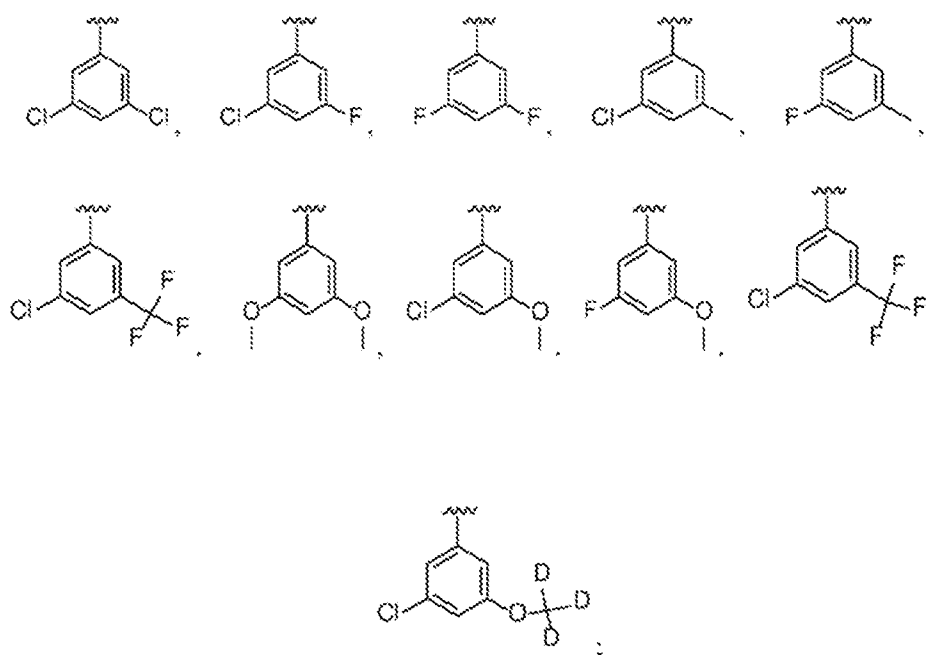


55





R³ es



o

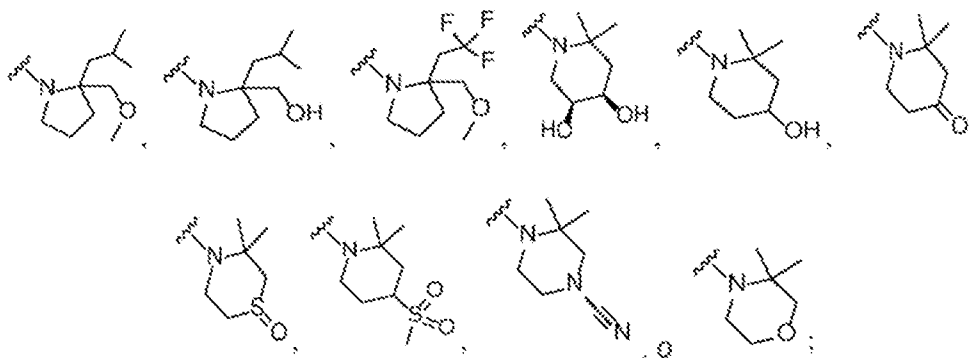
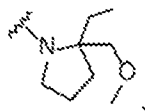
cada R⁴ es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;
R⁵ es metilo, t-butilo



y
R⁶ es metilo, etilo, t-butilo o

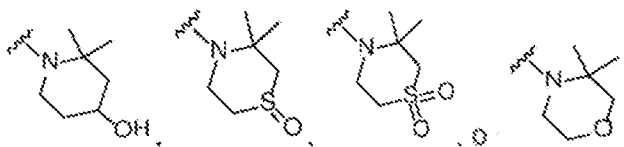


o R^5 y R^6 , y Z junto con el átomo al que cada uno está unido es

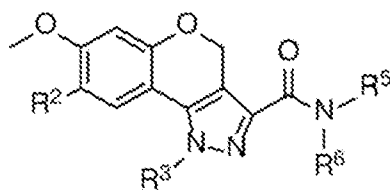


n es 0, 1 o 2; y
p es 0 o 1.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el anillo formado por Z, R^5 y R^6 es



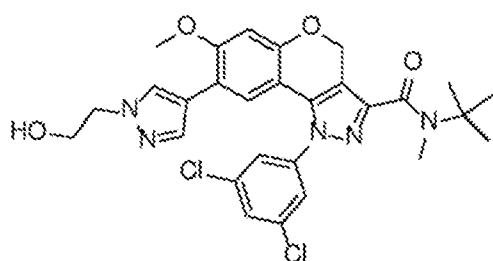
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2, de fórmula I-e:



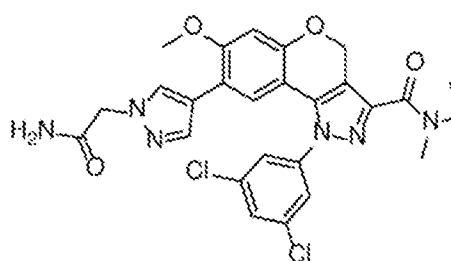
I-e:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

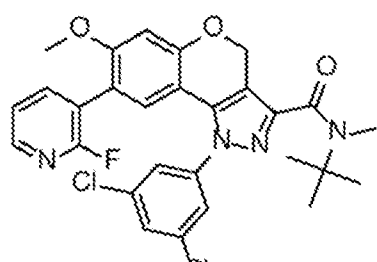
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, seleccionado de la lista que consiste en:



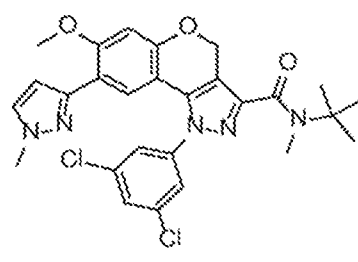
1



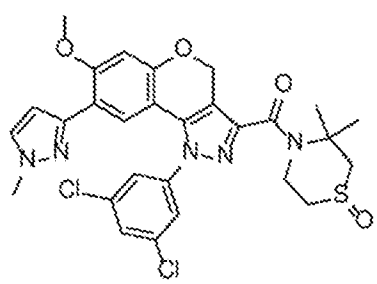
2



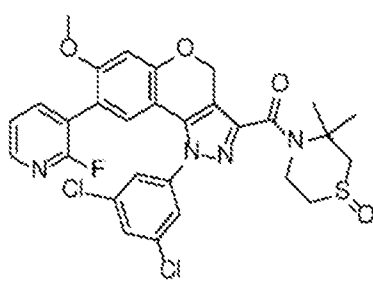
3



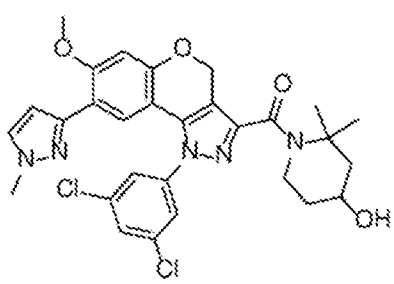
4



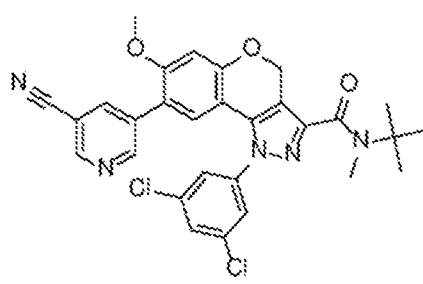
5



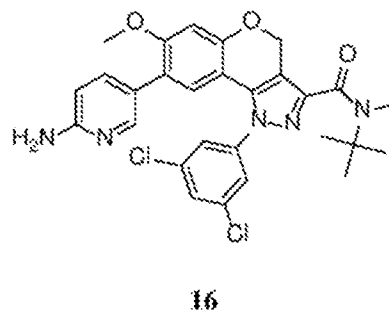
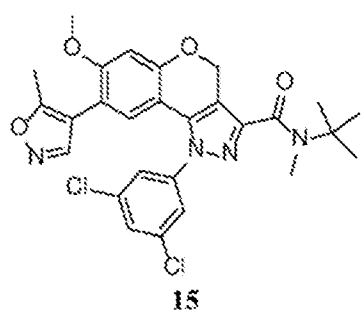
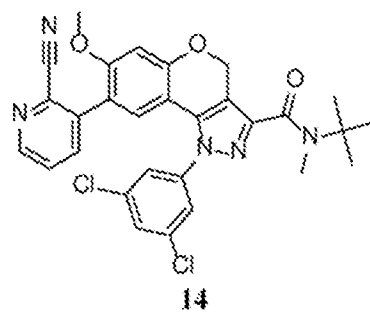
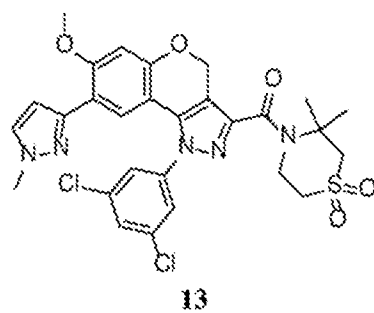
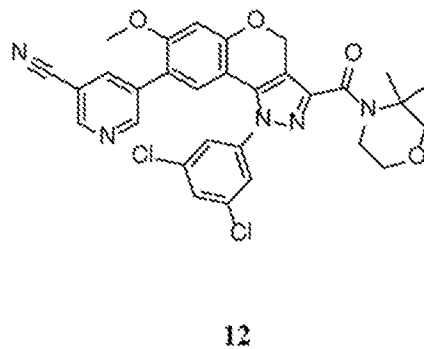
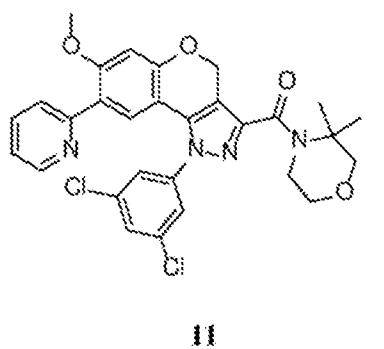
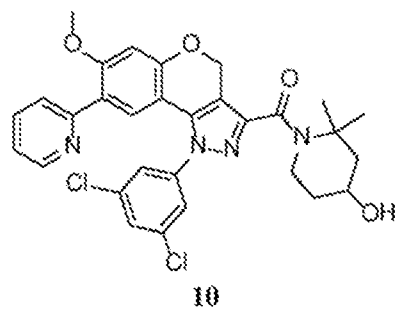
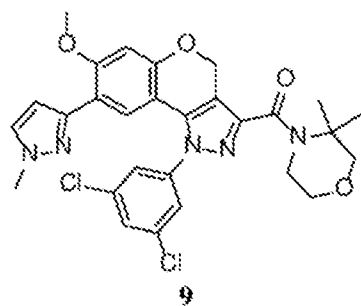
6

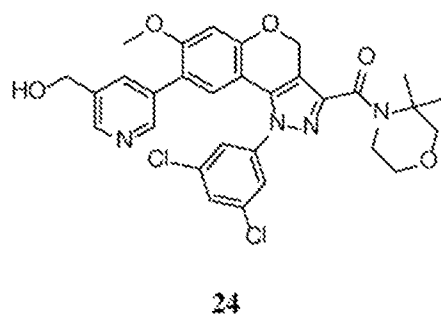
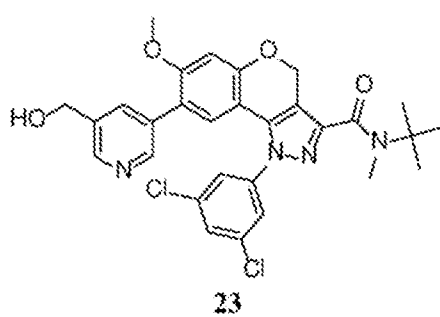
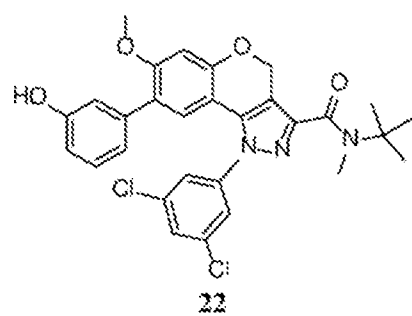
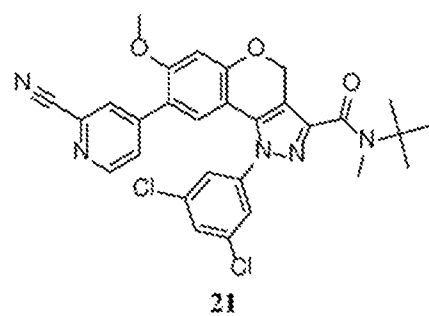
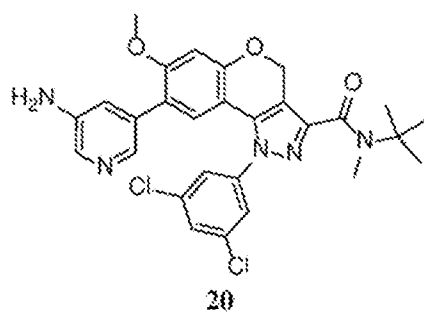
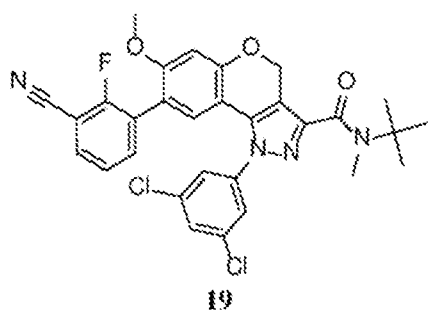
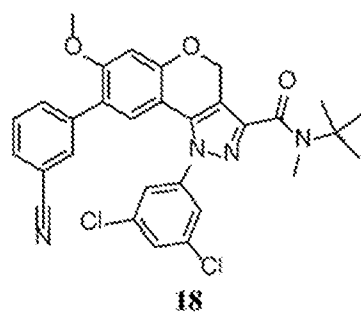
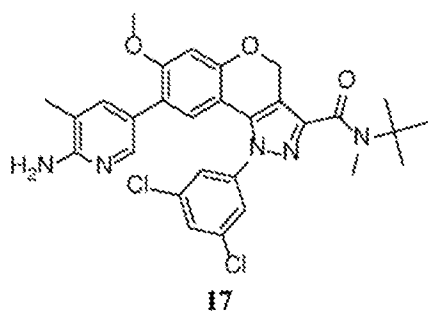


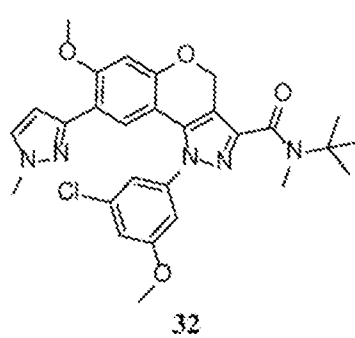
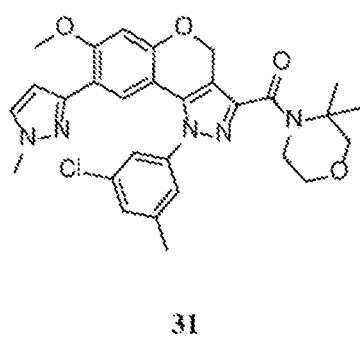
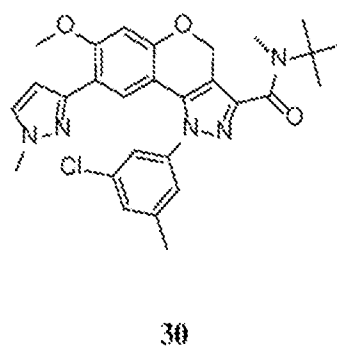
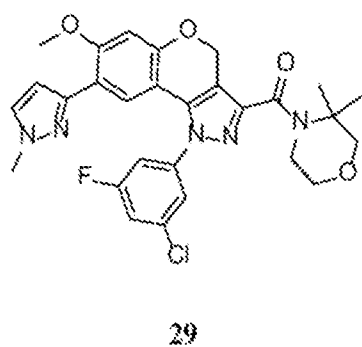
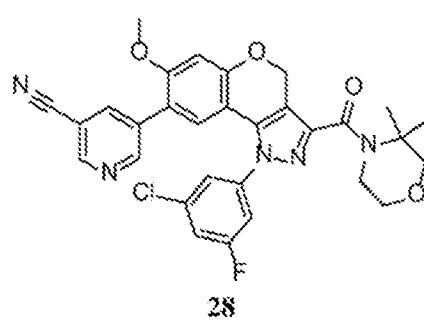
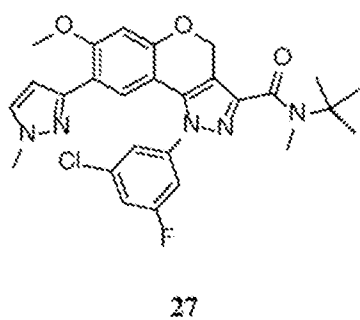
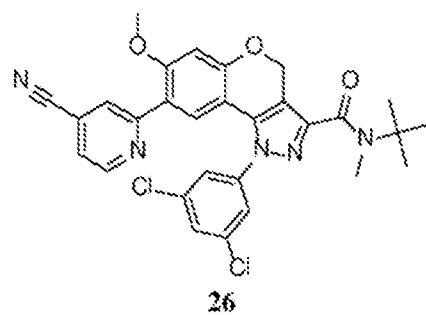
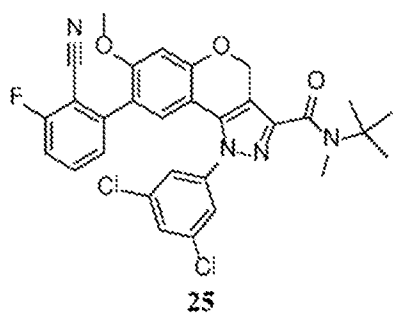
7

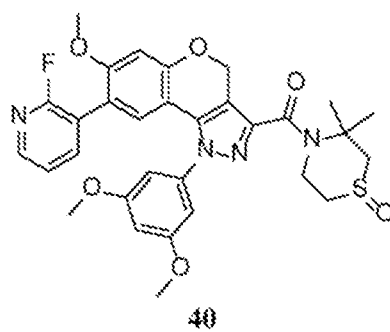
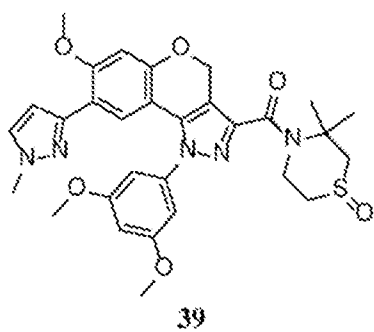
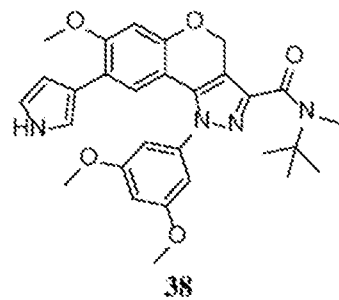
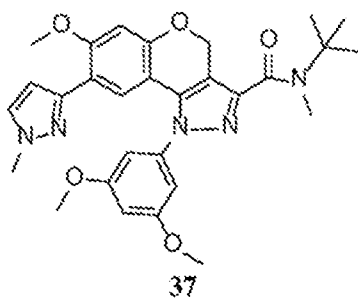
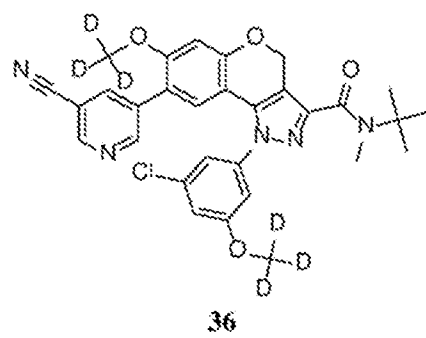
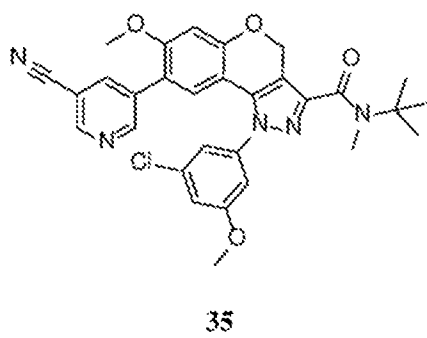
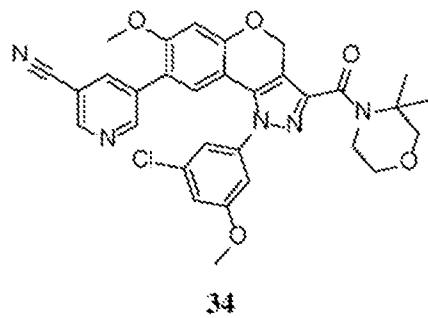
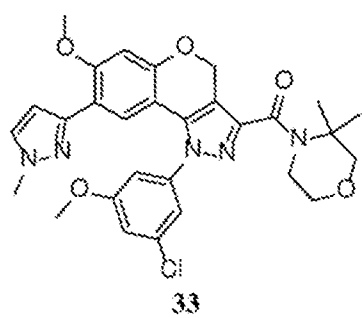


8





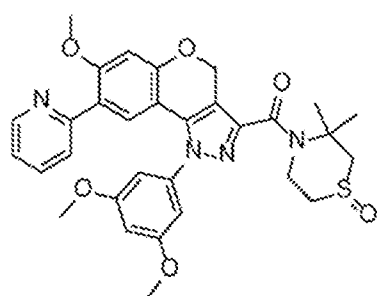




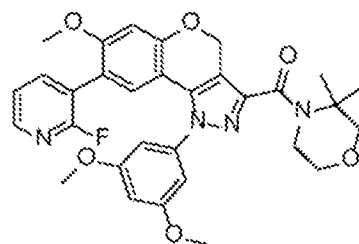
5

10

15



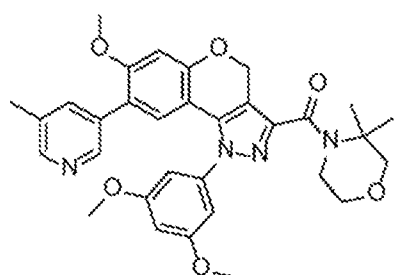
41



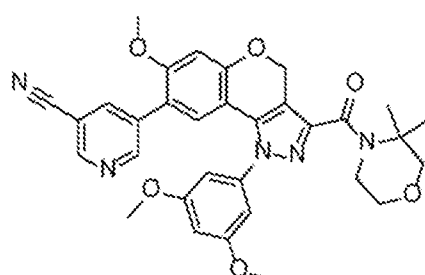
42

20

25



43

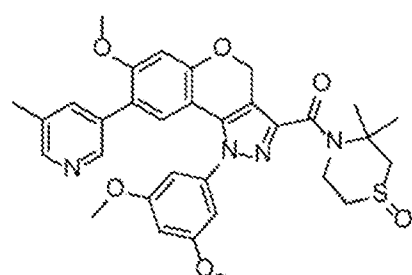


44

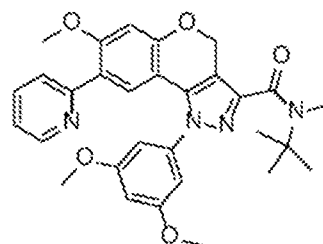
30

35

40



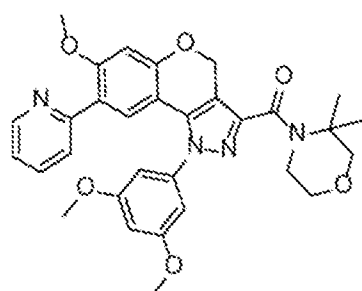
45



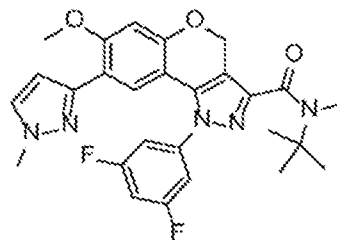
46

45

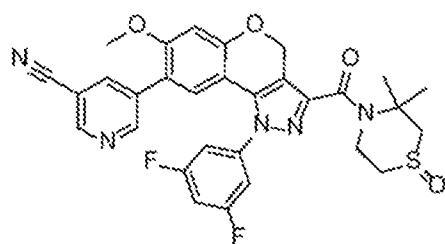
50



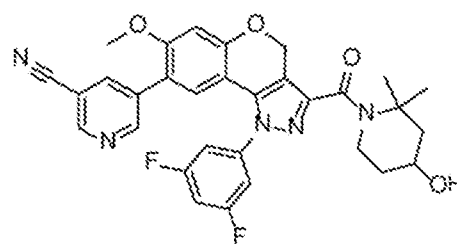
47



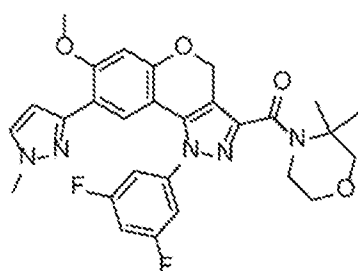
48



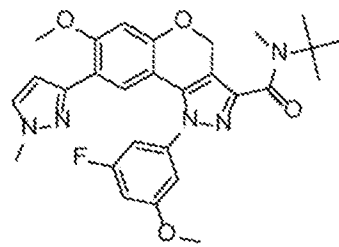
49



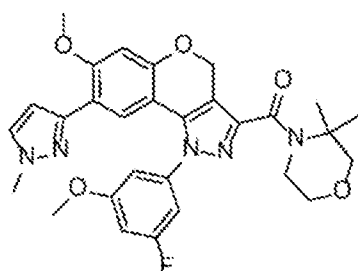
50



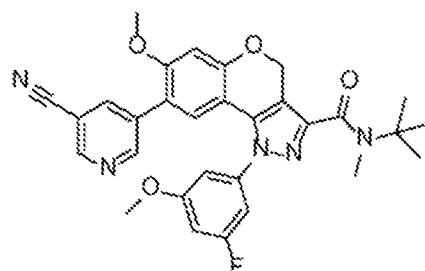
51



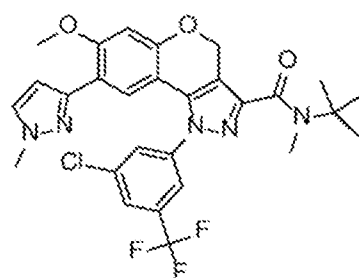
52



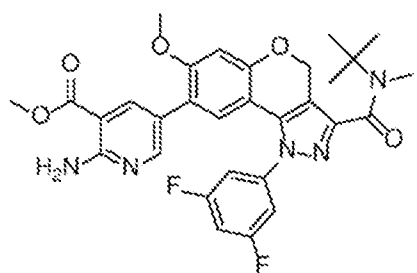
53



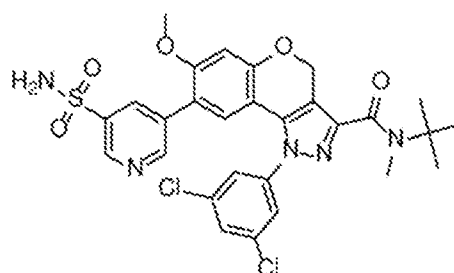
54



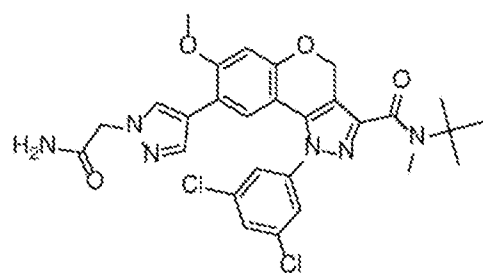
64



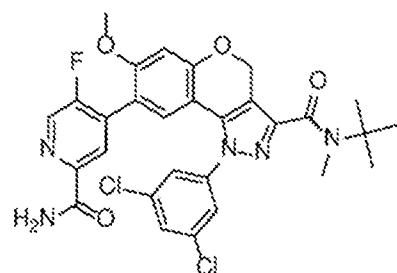
65



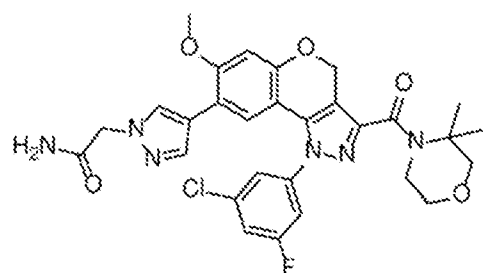
66



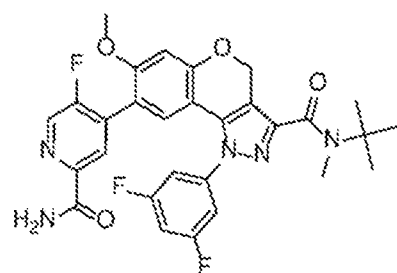
67



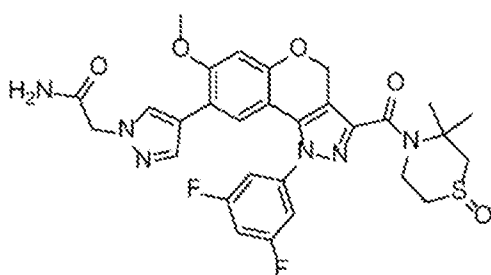
68



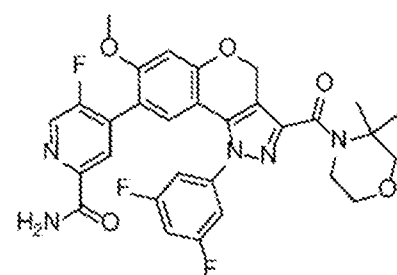
69



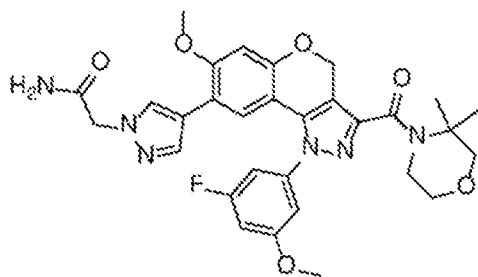
70



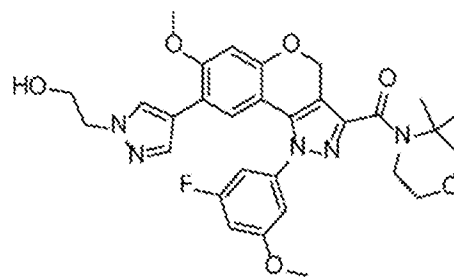
71



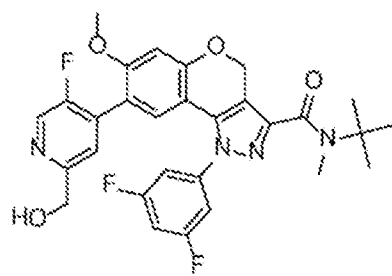
72



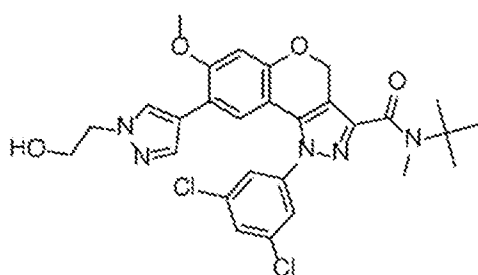
73



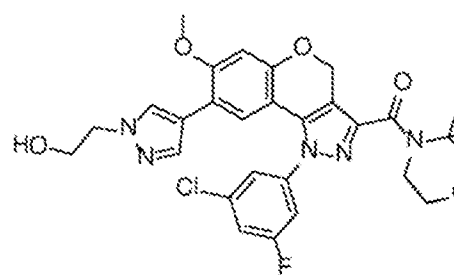
74



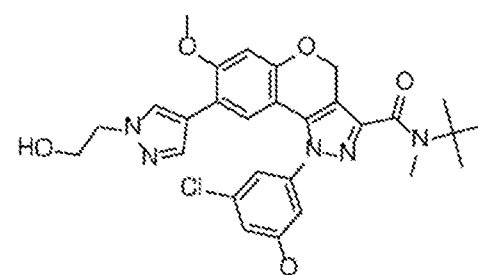
75



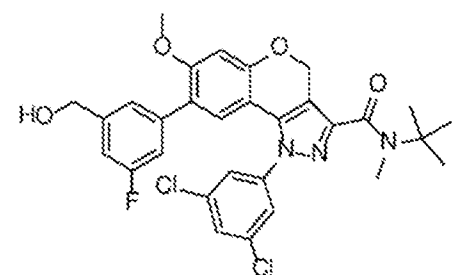
77



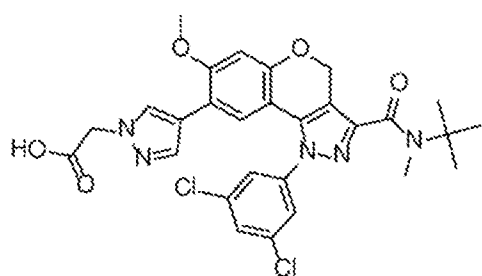
78



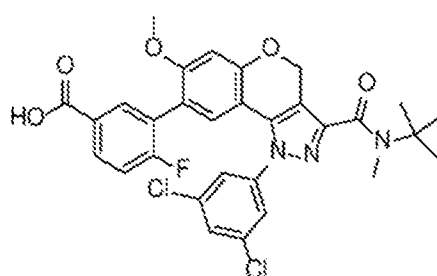
79



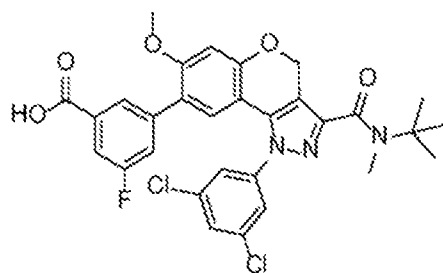
80



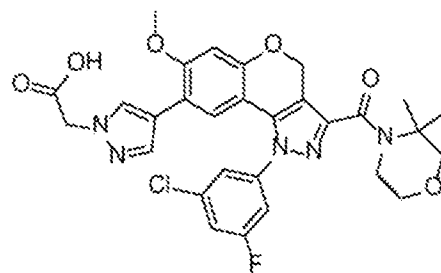
81



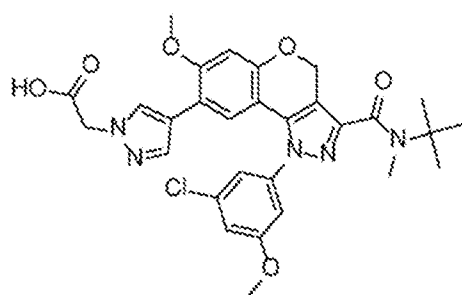
82



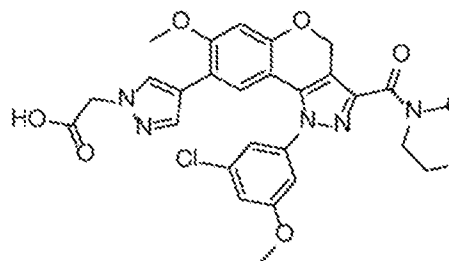
83



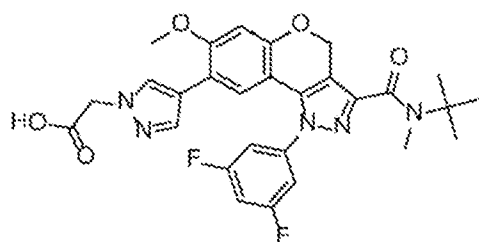
84



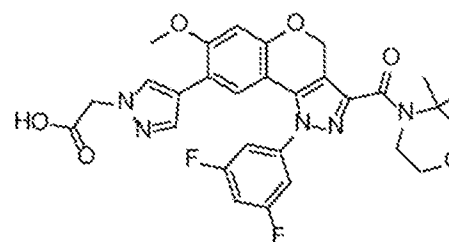
85



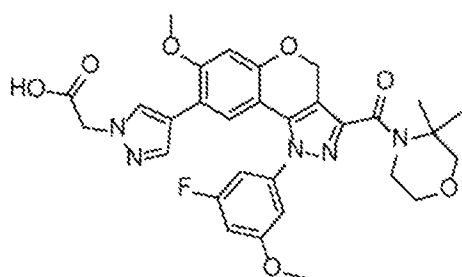
86



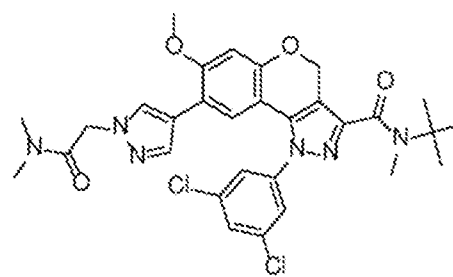
87



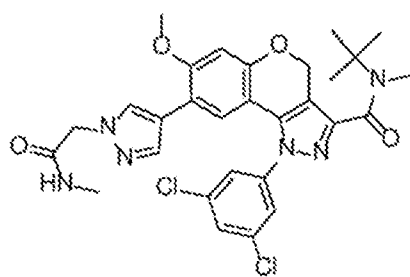
88



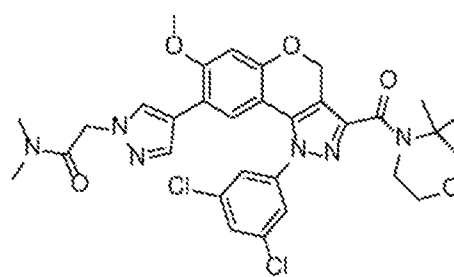
89



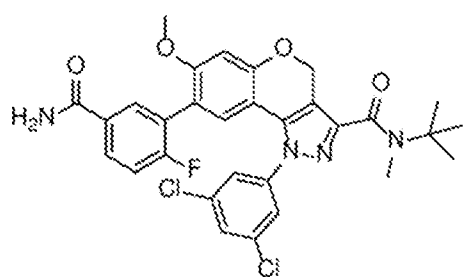
90



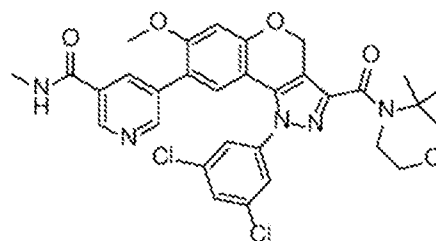
91



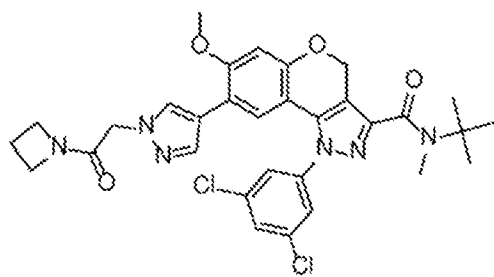
92



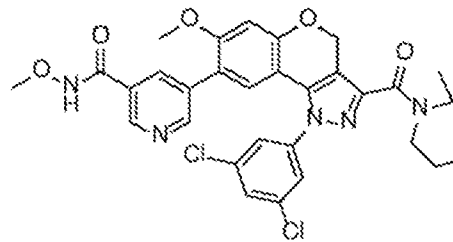
93



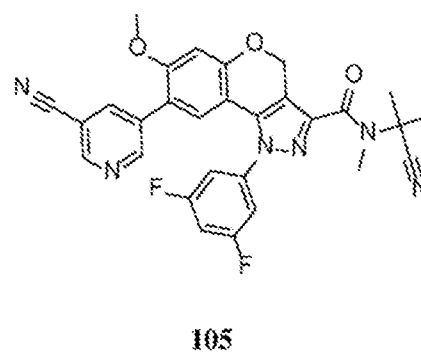
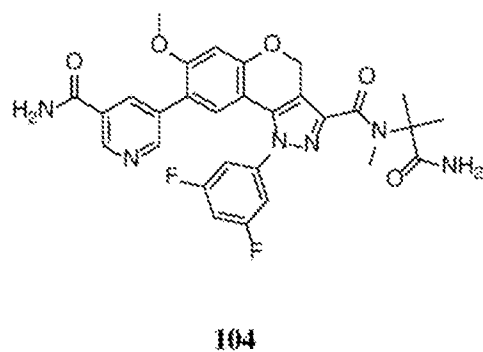
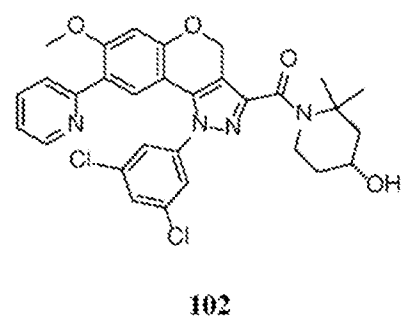
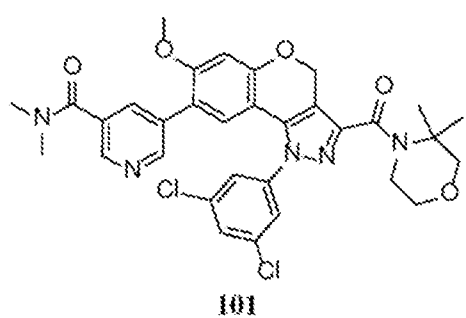
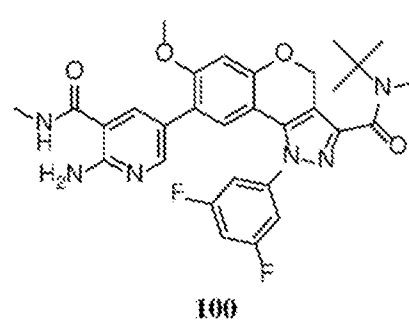
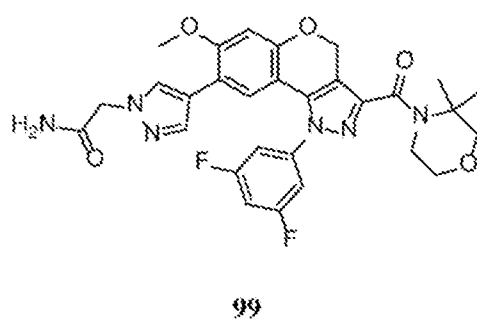
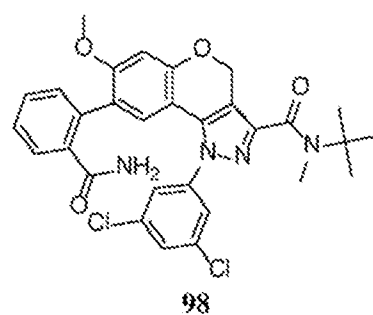
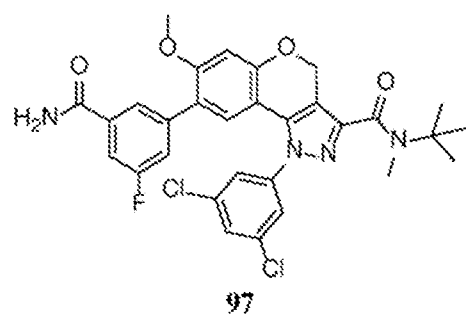
94

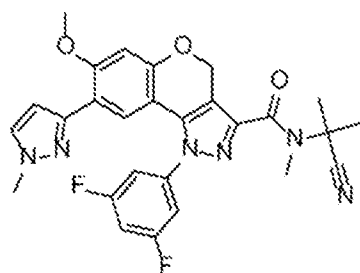


95

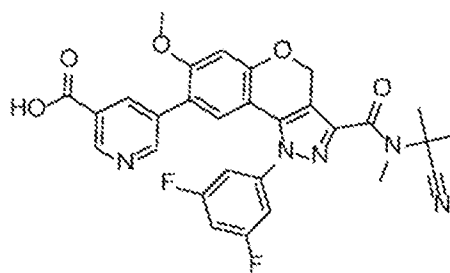


96

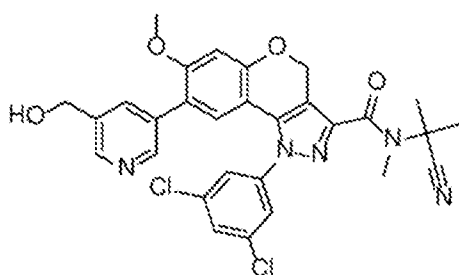




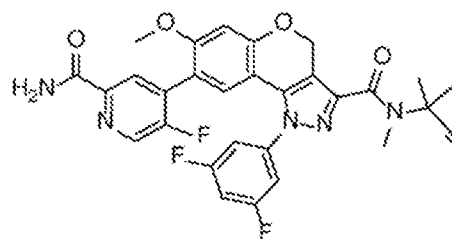
106



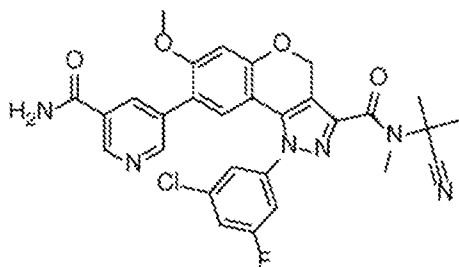
107



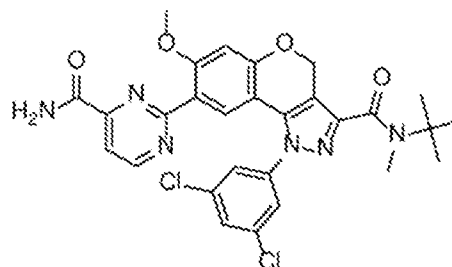
108



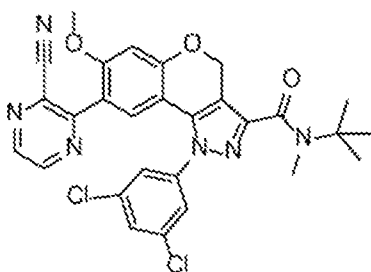
109



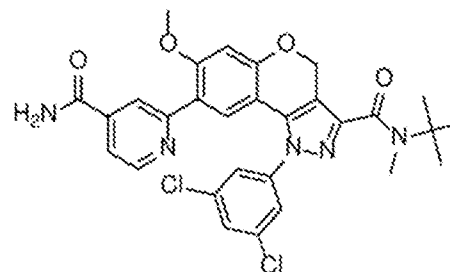
110



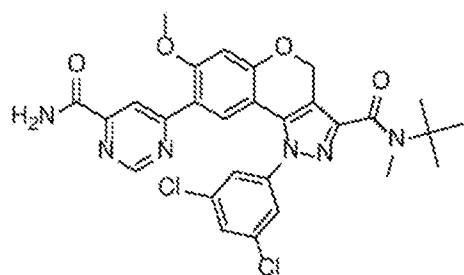
111



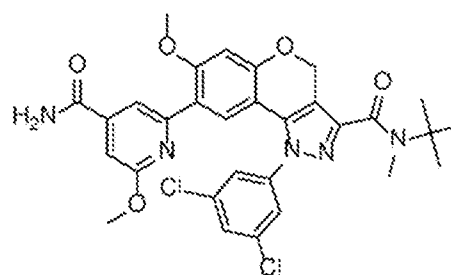
112



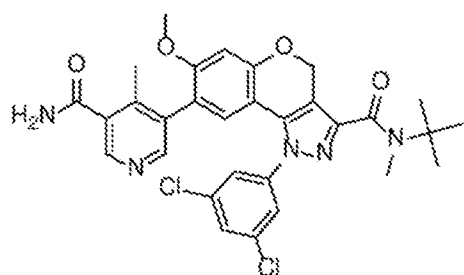
113



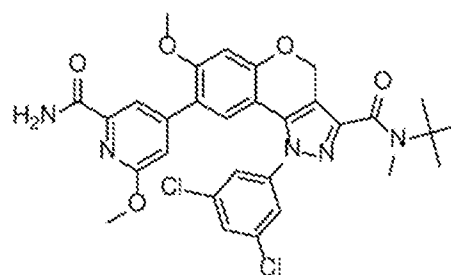
114



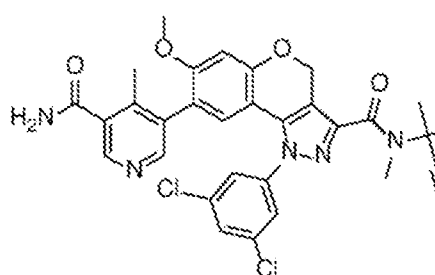
115



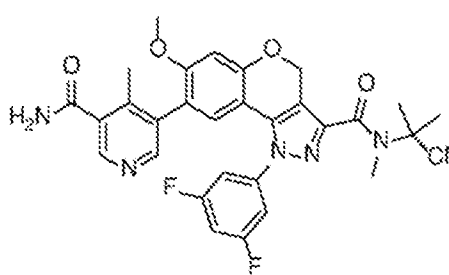
116



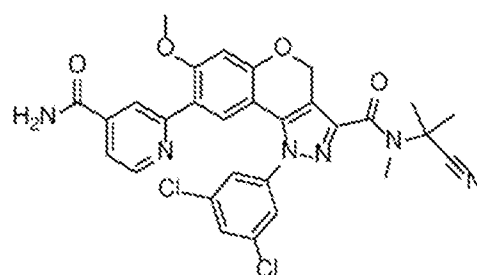
117



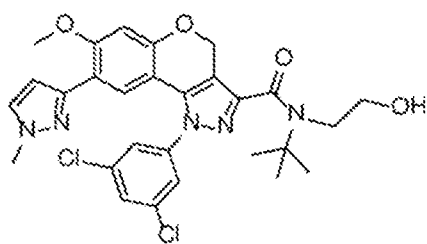
118



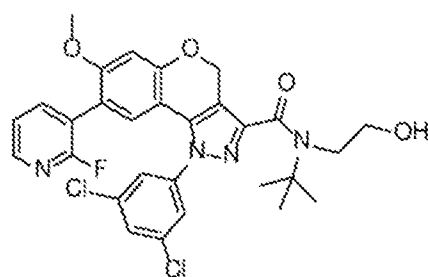
119



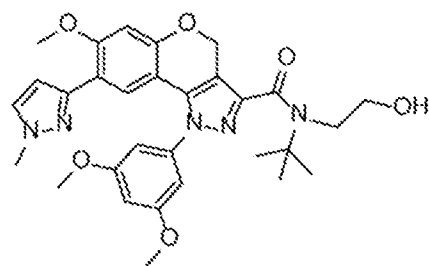
120



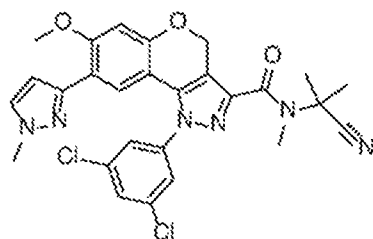
122



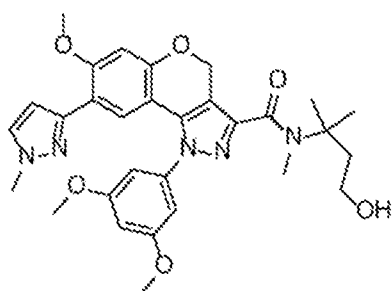
123



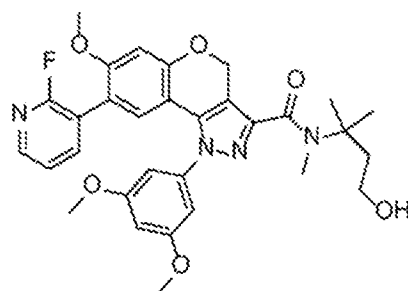
124



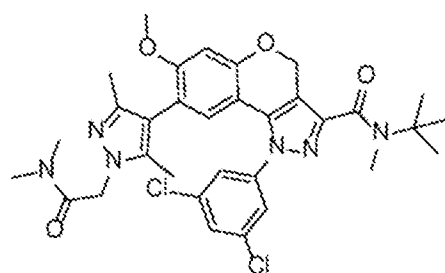
132



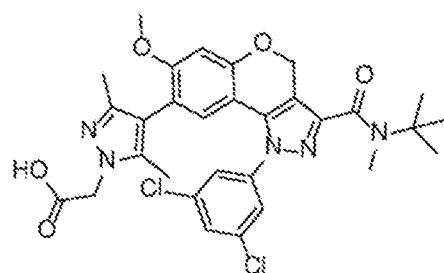
134



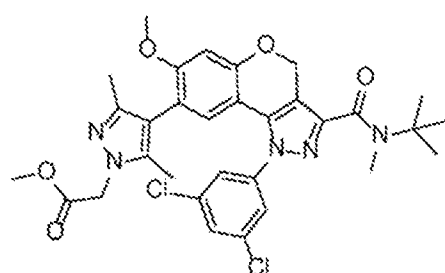
135



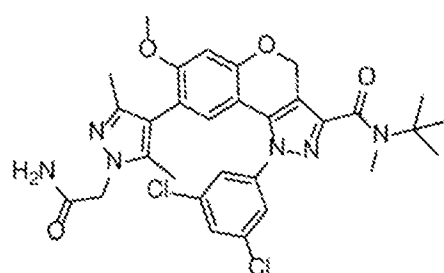
136



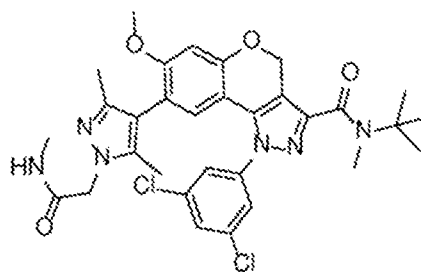
137



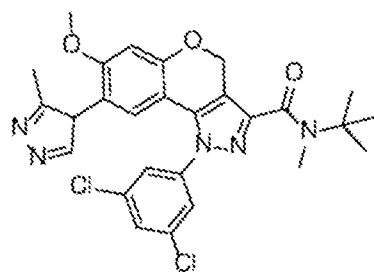
138



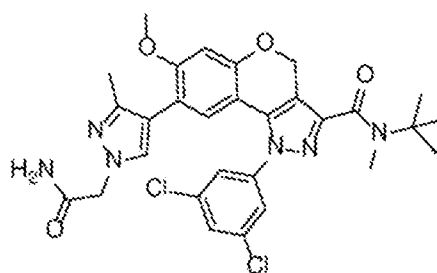
139



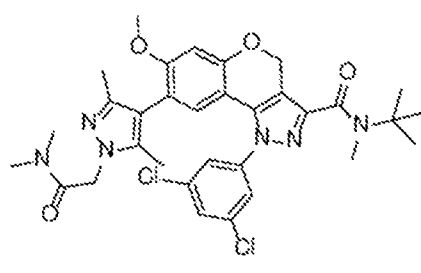
140



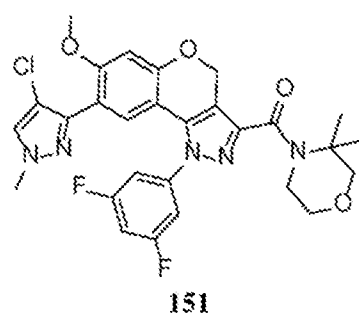
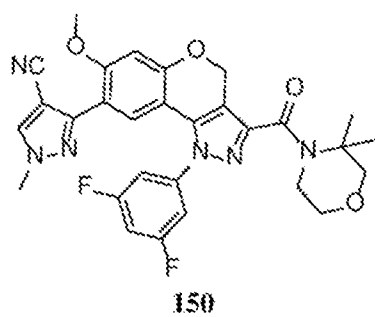
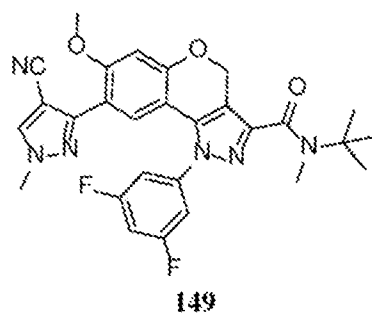
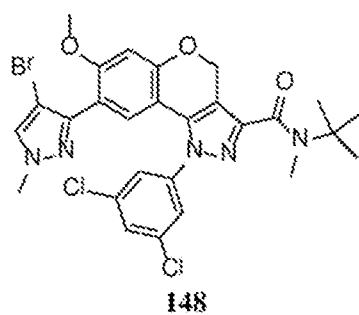
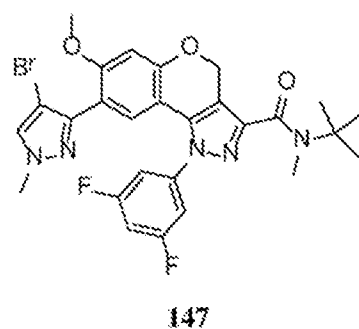
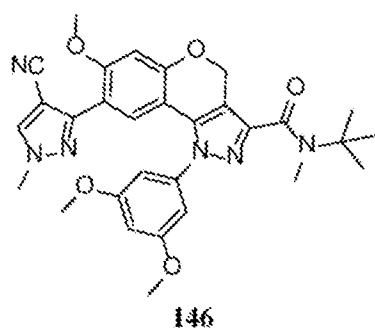
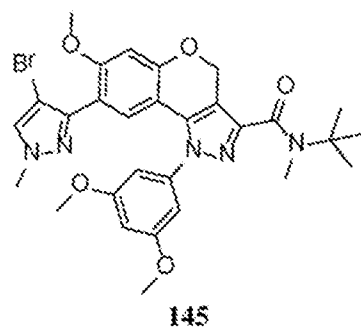
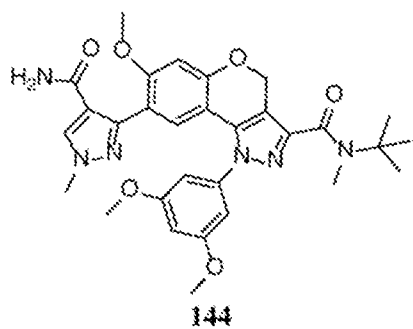
141

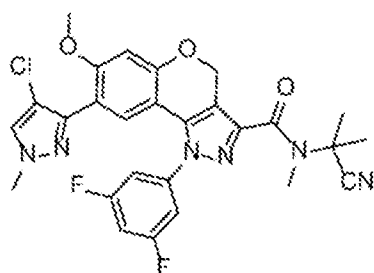


142

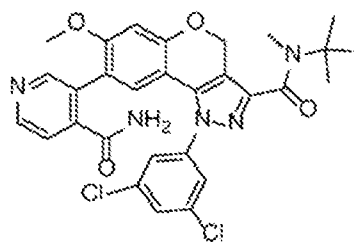


143

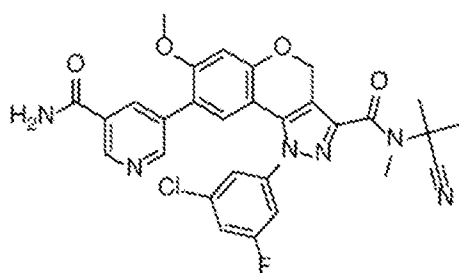




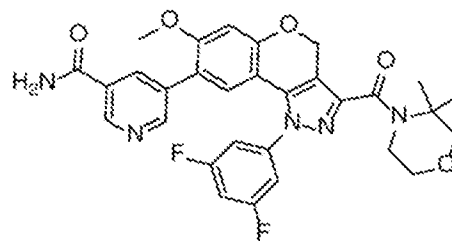
152



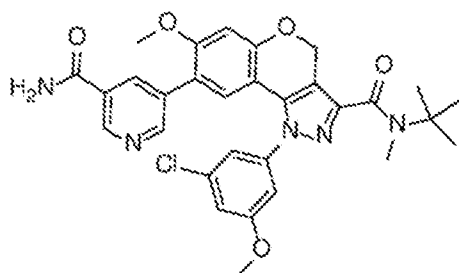
153



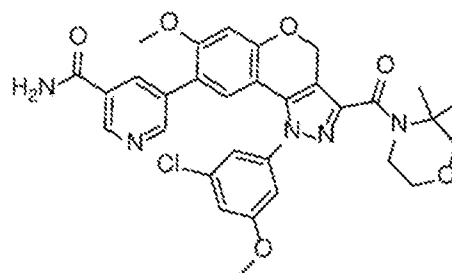
154



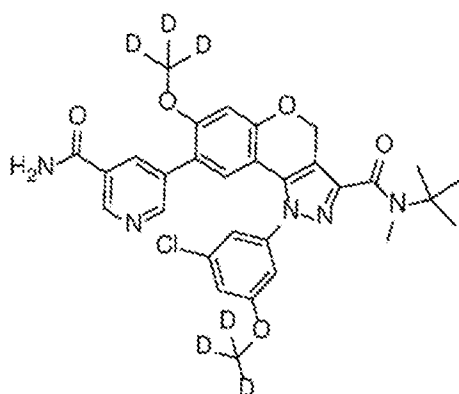
155



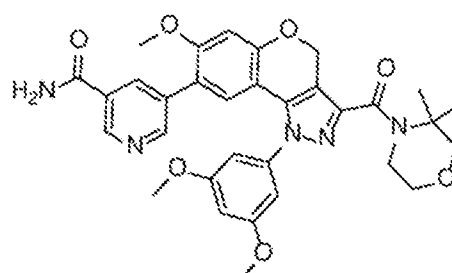
156



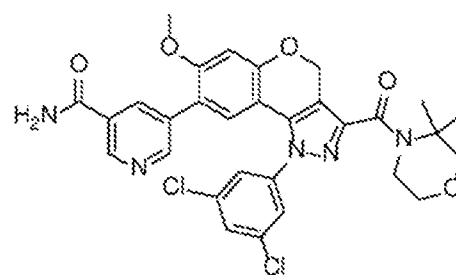
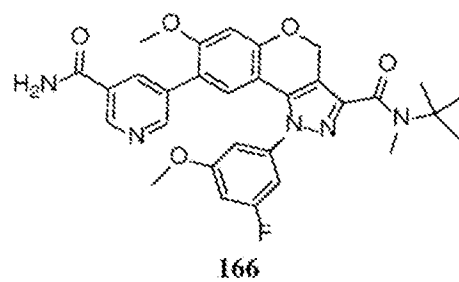
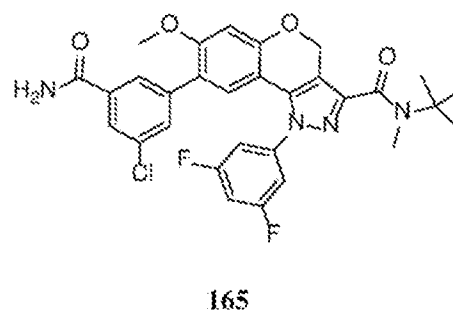
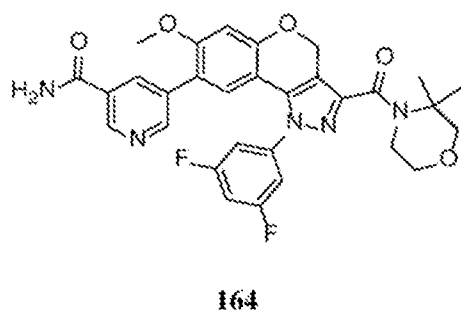
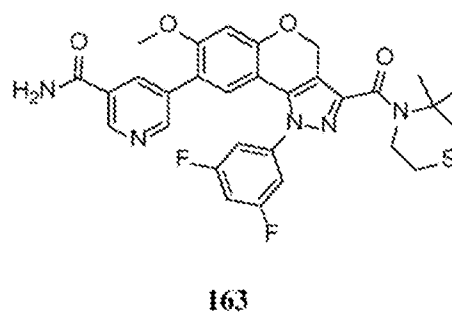
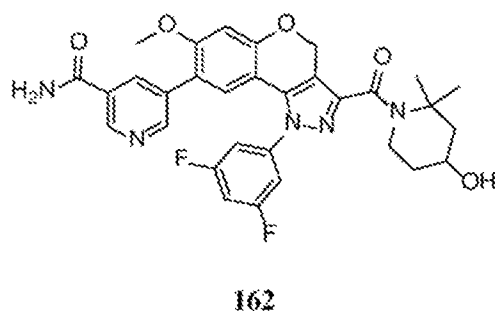
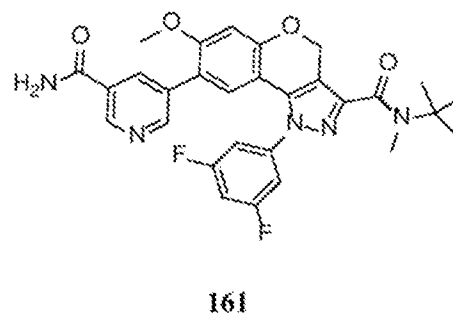
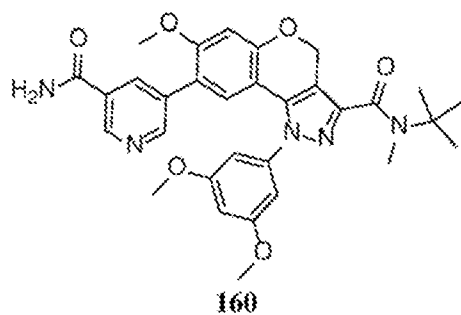
157

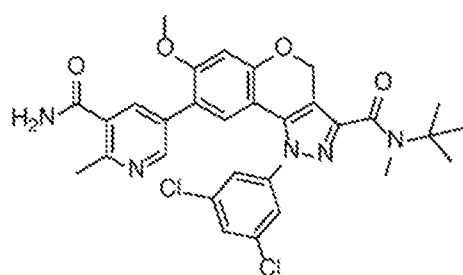


158

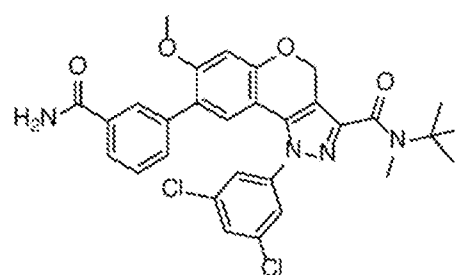


159

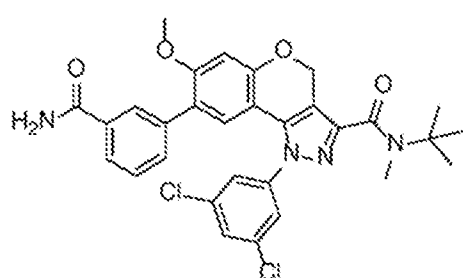




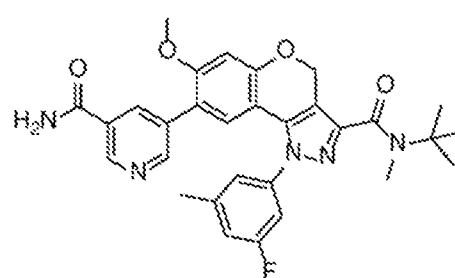
170



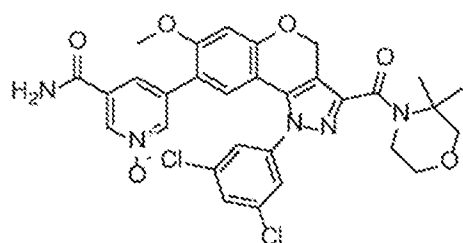
171



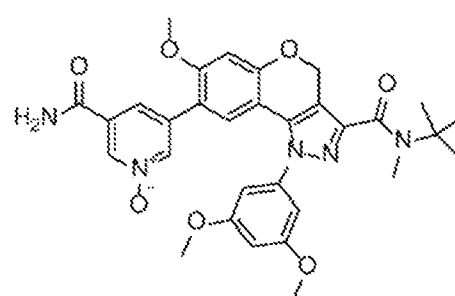
172



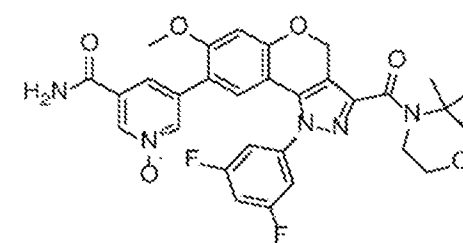
173



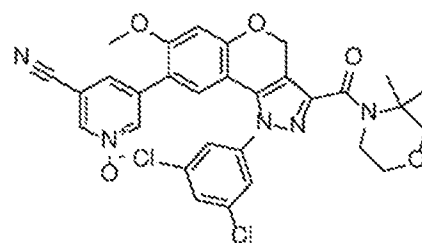
174



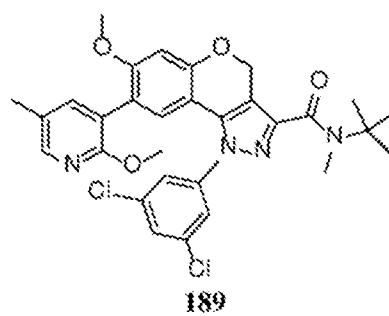
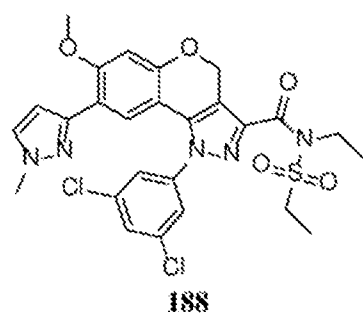
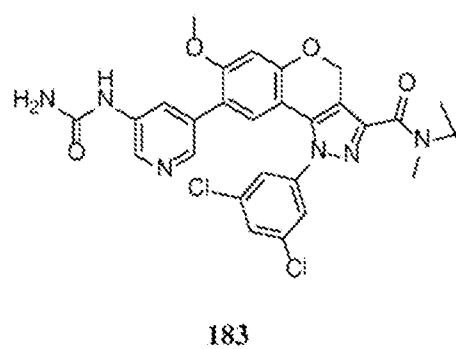
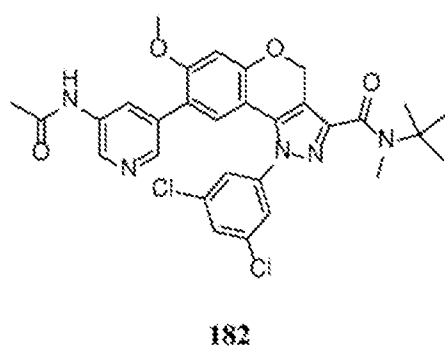
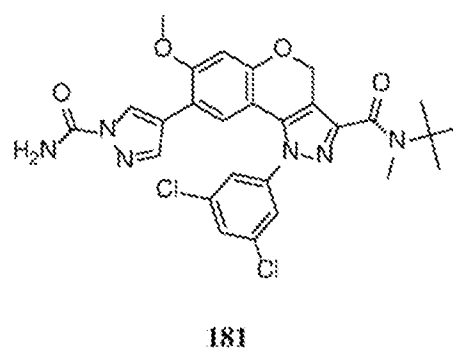
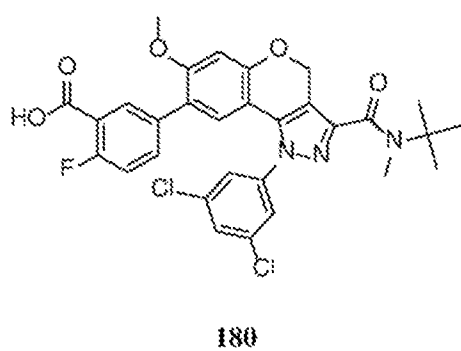
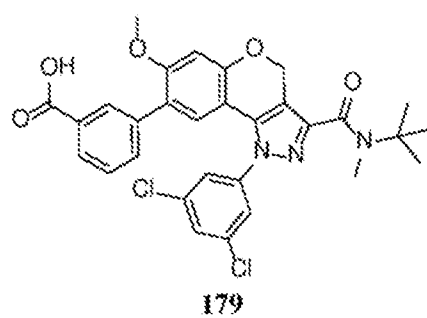
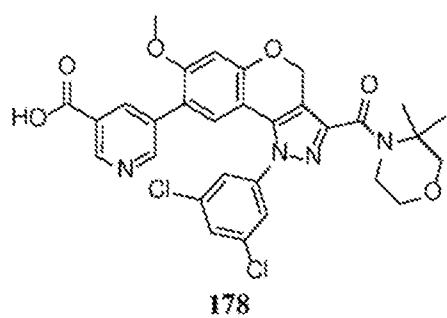
175

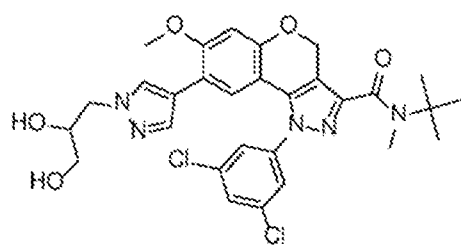


176

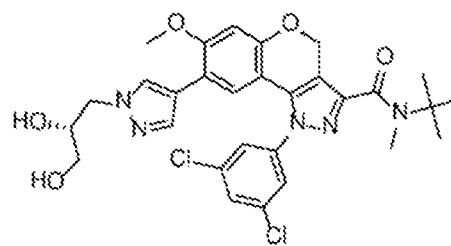


177

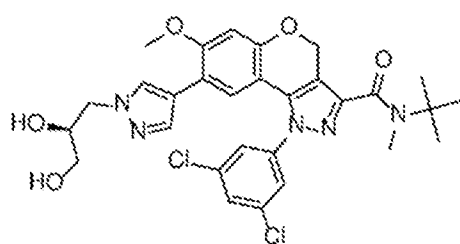




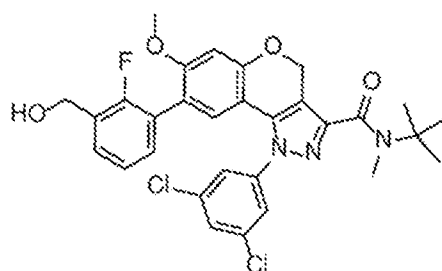
190



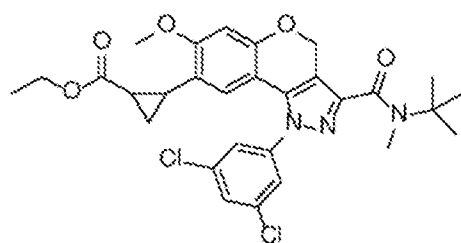
191



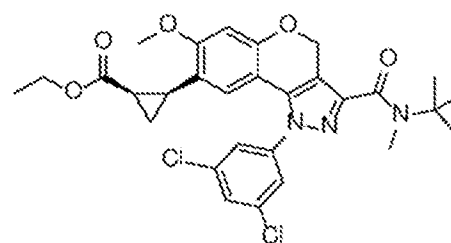
192



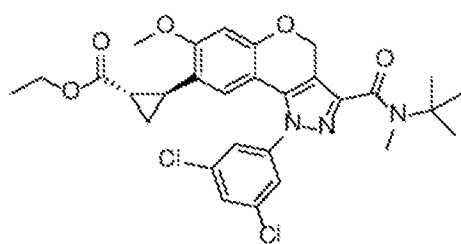
195



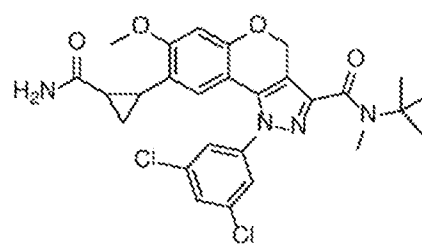
196



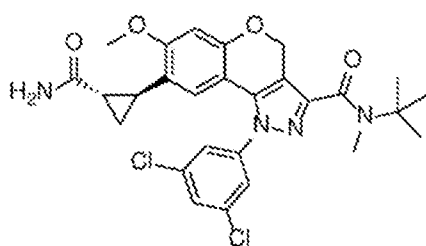
197



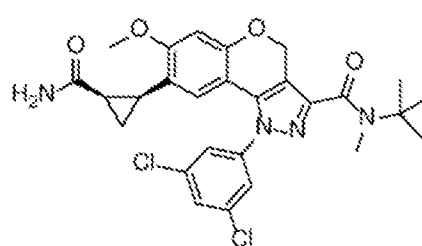
198



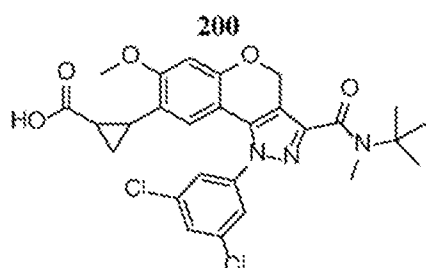
199



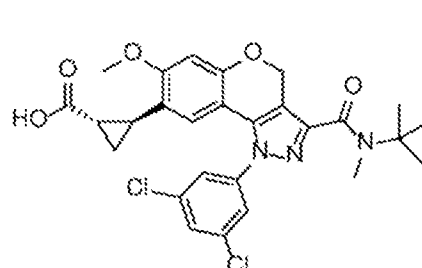
200



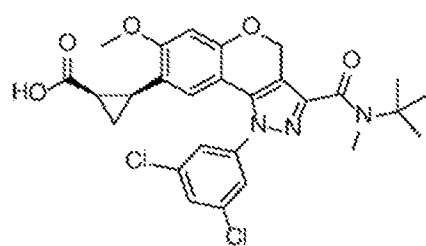
201



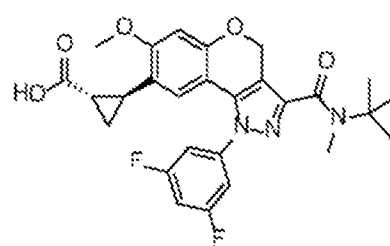
202



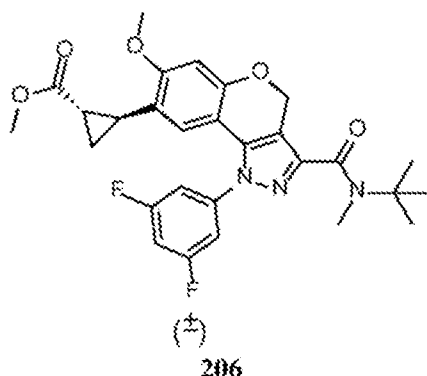
203



204



(±)
205



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

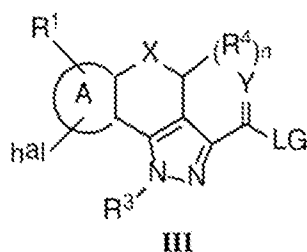
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para uso en un método para modular la actividad de FSHR, o un mutante del mismo, en un paciente o en una muestra biológica.

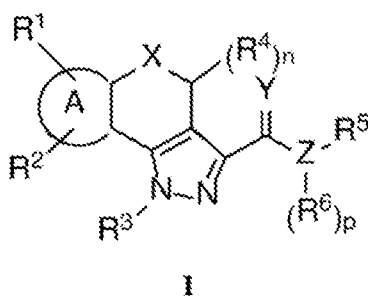
7. El compuesto o sal fisiológicamente aceptable para uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto o sal fisiológicamente aceptable es para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno mediado por FSHR en un paciente que lo necesita.

8. El compuesto o sal fisiológicamente aceptable para uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto o sal fisiológicamente aceptable es para uso en un método para tratar trastornos de fertilidad en un sujeto.

9. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

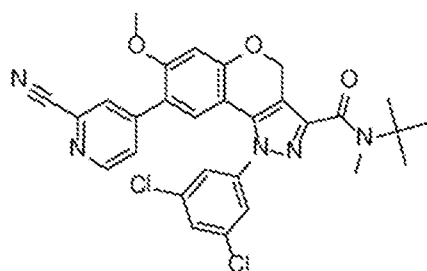


en la que X, Y, R¹, R³, R⁴ y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y LG es un grupo saliente; con un compuesto de fórmula ZH(R⁵)(R⁶)_p en la que Z, R⁵, R⁶ y p son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; para producir un compuesto de fórmula I:



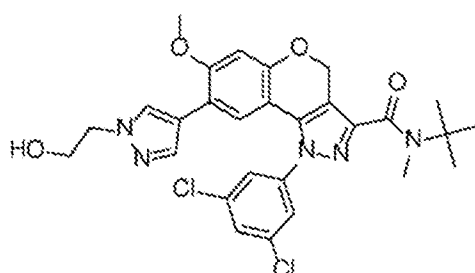
en el que X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n y p son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto es



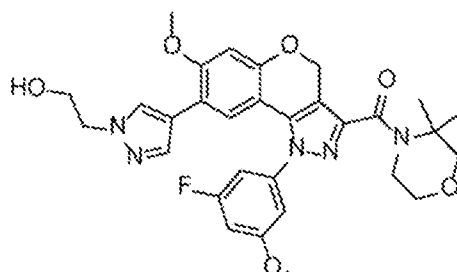
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto es



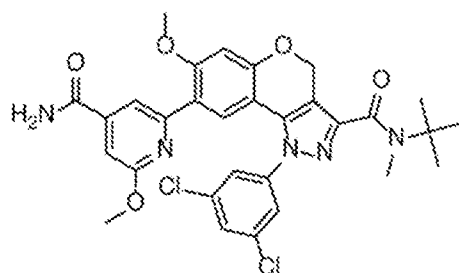
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.