

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 952**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 495/14** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010 PCT/EP2010/067412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11058149**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10775841 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2499146**

54 Título: **Derivados tricíclicos de Pirazol Amina**

30 Prioridad:

**13.11.2009 EP 09175933**  
**17.11.2009 US 261854 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.04.2017**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO S.A. (100.0%)**  
**Centre Industriel**  
**1267 Coinsins, CH**

72 Inventor/es:

**GAILLARD, PASCALE;**  
**JEANCLAUDE-ETTER, ISABELLE;**  
**POMEL, VINCENT;**  
**SEBILLE, ERIC;**  
**JEYAPRAKASHNARAYANAN, SEENISAMY y**  
**MUZERELLE, MATHILDE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 607 952 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados tricíclicos de Pirazol Amina

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, su uso como medicamentos y su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiples y otras enfermedades como cánceres.

## Antecedentes de la invención

Las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) tienen un papel de señalización crítico en la proliferación celular, supervivencia celular, vascularización, tráfico a través de membranas, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, ondulación de la membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657).

El término PI3K se atribuye a una familia de lípido quinazas que, en mamíferos, está compuesta por ocho PI3K identificadas que se dividen en tres subfamilias según su estructura y su especificidad de sustrato.

El grupo de PI3K de clase I está compuesto por dos subgrupos, la clase IA y la clase IB.

La clase IA es una familia de lípido quinazas heterodiméricas compuestas por una unidad reguladora de 85 kDa (responsable de las interacciones proteína-proteína a través de la interacción del dominio de homología Src 2 (SH2) con restos fosfotirosina de otras proteínas) y una subunidad catalítica de 110 kDa que genera señales de segundo mensajero anteriores a la acción de las tirosina quinazas, controlando de este modo el metabolismo celular, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la movilidad y la supervivencia. En esta clase existen tres formas catalíticas (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ ) y cinco isoformas reguladoras (p85 $\alpha$ , p85 $\beta$ , p55 $\gamma$ , p55 $\alpha$  y p50 $\alpha$ ).

La clase IB está estimulada por las subunidades  $\square\square$  de proteína G de proteínas G heterodiméricas. El único miembro caracterizado de la clase IB es la PI3K $\gamma$  (complejo de la subunidad catalítica p110 $\gamma$  con una proteína reguladora de 101 kDa, p101).

Las PI3K de clase IA comprenden las isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ , que tienen aproximadamente 110 kDa y se caracterizan por la presencia de un dominio C2 C-terminal.

En la clase III de PI3K se incluyen las quinazas 3 específicas de fosfatidilinositol.

Las isoformas evolutivamente conservadas p110 $\alpha$  y  $\beta$  se expresan de forma ubicua, mientras que  $\delta$  y  $\gamma$  se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, en células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (Vanhaesebroeck y col., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602). Esta expresión también podría estar regulada de forma inducible dependiendo del tipo de célula o de tejido y de estímulos, así como del contexto de enfermedad.

Las PI3K son enzimas implicadas en la señalización de fosfolípidos y se activan en respuesta a diversas señales extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones intercelulares), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores, así como mediante la regulación intracelular cruzada por otras moléculas de señalización (interferencias, donde la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K mediante acontecimientos de señalización intracelular), como GTPasas, quinazas o fosfatasa pequeñas, por ejemplo.

El fosfatidilinositol (PtdIns) es el elemento estructural básico para los lípidos inositol intracelulares en células eucariotas, que está compuesto por D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) unido a través de su grupo fosfato a diacilglicerol. La cabeza inositol del PtdIns tiene cinco grupos hidroxilo libres y tres de ellos se encuentran fosforilados en las células en combinaciones diferentes. El PtdIns y sus derivados fosforilados se denominan en conjunto inositol fosfolípidos o fosfoinosítidos (PI, por sus siglas en inglés). Se han documentado ocho especies de PI en células eucariotas (Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba). Los PI se encuentran todos en las membranas y son sustratos para quinazas, fosfatasa y lipasas.

*In vitro*, las PI3K fosforilan el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol en tres sustratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI(4)P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P<sub>2</sub>), que generan respectivamente tres productos lipídicos, en concreto, fosfatidilinositol 3-monofosfato (PI(3)P), fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PI(3,4)P<sub>2</sub>) y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>).

El sustrato preferido para las PI3K de clase I es PI(4,5)P<sub>2</sub>. Las PIK de clase II tienen una fuerte preferencia por los PtdIns como sustrato sobre PI(4)P y PI(4,5)P<sub>2</sub>. Las PI3K de clase III solo pueden utilizar PtdIns como sustrato *in vivo* y probablemente son responsables de la generación de la mayoría de los PI(3)P en las células (Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba).

La ruta de señalización intracelular de fosfoinosítidos empieza con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimidiación del receptor, transactivación mediante receptor heterólogo [p. ej., receptor tirosina quinasa]) a un receptor transmembrana unido a proteína G integrado en la membrana plasmática, lo que tiene como resultado la activación de PI3K.

Una vez activadas, las PI3K convierten el fosfolípido de membrana PI(4,5)P<sub>2</sub> en PI(3,4,5)P<sub>3</sub> que a su vez puede además convertirse en otra forma 3' fosforilada de fosfoinosítidos mediante fosfoinosítido fosfatasa específicas de 5'; por tanto, la actividad enzimática de PI3K tiene como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en la transducción de señales intracelulares (Toker y col., 2002, Cell Mol. Life Sci. 59(5) 761-79).

Los segundos mensajeros de los productos fosforilados de PtdIns están implicados en diversas rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenamiento del citoesqueleto, cambios en la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Stein, 2000, Mol. Med. Today 6(9) 347-57). La quimiotaxis (el movimiento de células dirigido hacia un gradiente de concentración de sustancias químicas atrayentes, también denominadas quimioquinas) está implicada en muchas enfermedades importantes como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Wyman y col., 2000, Immunol. Today 21(6) 260-4 y Gerard y col., 2001, Nat Immunol. 2(2) 108-15).

Por tanto, se considera que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una variedad de respuestas celulares como el crecimiento celular, diferenciación, migración y apoptosis (Parker y col., 1995, Current Biology, 5, 577-99; Yao y col., 1995, Science, 267, 2003-05).

Estudios bioquímicos recientes mostraron que las PI3K de clase I (p. ej., la isoforma PI3K $\gamma$  de clase IB) son enzimas quinasas de doble especificidad, es decir, muestran tanto actividad lipidoquinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína quinasa, ya que son capaces de inducir la fosforilación de otra proteína como sustratos, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular.

Parece que las PI3K están implicadas en diversos aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una actividad PI3-quinasa asociada a p85 esta físicamente asociada con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta al antígeno. Estos efectos están ligados a un aumento en la transcripción de diversos genes como el de la interleuquina-2 (IL-2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser y col., 1991, Science, 251, 313-16). La mutación de CD28 que hace que pierda la capacidad de interaccionar con la PI3-quinasa tiene como consecuencia que no se pueda iniciar la producción de IL-2, lo que sugiere un papel crítico de la PI3-quinasa en la activación de células T.

Los procesos celulares en los que las PI3K tienen un papel esencial son la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardíacos, la estimulación de la síntesis de glucógeno por la insulina, el cebado de neutrófilos y la generación de superóxido mediados por TNFa y la migración y adhesión de leucocitos a las células endoteliales.

Recientemente se ha descrito que PI3K $\gamma$  transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores unidos a G(i) (Laffargue y col., 2002, Immunity 16(3) 441-51) y es importante, por ejemplo, en la función de los mastocitos, como estímulos en el contexto de los leucocitos y en inmunología, incluyendo citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (Lawlor y col., 2001, J. Cell. Sci., 114 (Pt 16) 2903-10).

Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (cf. en lo sucesivo), se han utilizado ampliamente como inhibidores de las PI3-quinasa. Estos compuestos son inhibidores inespecíficos de PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-quinasa de clase I.

Los valores de  $CI_{50}$  de la wortmanina frente a cada una de las diversas PI3-quinasa de clase I están dentro del intervalo de 1-10 nM y los valores de  $CI_{50}$  para LY294002 frente a cada una de estas PI3-quinasa están entre 15-20  $\mu$ M (Fruman y col., 1998, Ann. Rev. Biochem., 67, 481-507), también 5-10  $\mu$ M sobre la proteína quinasa CK2 y cierta actividad inhibidora sobre fosfolipasas.

La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de PI3K uniéndose de forma covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular (Thelen y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 4960-64). Los experimentos con wortmanina muestran que la actividad PI3K en células de la estirpe hematopoyética, especialmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias no de memoria asociadas con inflamación aguda y crónica.

En función de los estudios en los que se utiliza wortmanina, existen indicios de que la función PI3-quinasa también es necesaria en algunos aspectos para la señalización de leucocitos a través de los receptores unidos a proteína G (Thelen y col., 1994, arriba). Además, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

Algunos resultados han indicado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo LY294002, pueden aumentar la actividad antineoplásica *in vivo* de determinados agentes citotóxicos (p. ej., paclitaxel) (Grant, 2003, Current Drugs, 6(10), 946-948).

Aunque estos compuestos no son selectivos de una isoforma de PI3K en particular, sigue sin estar claro qué isoforma o isoformas de PI3K en particular están implicadas en estos fenómenos. Los inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima dependiendo de la aplicación de la enfermedad, variando el grado de selectividad de las isoformas de PI3K que puedan ser de interés.

La isoforma p110  $\delta$  se expresa predominantemente en células de origen hematopoyético, como leucocitos.

Para evaluar el papel de la isoforma delta de la subunidad catalítica p110 de las PI3K, se han desarrollado ratones que no expresan PI3K $\delta$  (Jou y col., 2002, Molecular and Cellular Biology, 22(4), 8580-8591) y se ha caracterizado bien su fenotipo inmunológico específico (Vanhaesebroeck y col., 2005, Trends in Biochemical Sciences, 30(4), 194-204). Estos experimentos muestran que los animales que no expresan PI3K $\delta$  son viables y que una deficiencia en PI3K $\delta$  tiene como resultado una pérdida muy específica de la función del complejo receptor específico del antígeno de células B, mientras que la señalización a través de los complejos receptores de citoquinas no se ve afectada (Jou y col., 2002, anterior).

También se ha demostrado que la inactivación de la isoforma p110δ de PI3K en mastocitos induce *in vitro* proliferación, adhesión y migración mediadas por el factor de células madre defectuosas y la alteración de la desgranulación y liberación de citoquinas inducidas por IgE específica de alérgeno. La inactivación de p110δ protege a los ratones frente a respuestas alérgicas anafilácticas, lo que sugiere que p110δ es una diana para la intervención terapéutica en la

alergia y en patologías relacionadas con mastocitos (Ali. y col., 2004, Nature, 431, 1007-1010). Los mastocitos han surgido como células inmunes exclusivas que podrían participar en diversas enfermedades inflamatorias del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), piel y articulaciones, así como de los sistemas cardiopulmonar, intestinal y urinario (Theoharides y col., 2004, J. of Neuroimmunology, 146, 1-12).

La alta relevancia de la ruta de PI3K en algunas enfermedades ampliamente extendidas hace hincapié en la necesidad de desarrollar inhibidores, incluidos inhibidores selectivos, de isozimas de PI3K para que puedan caracterizarse mejor las funciones de cada isozima.

Se han desarrollado inhibidores de PI3K: derivados de tiazol (documentos WO 2005/021519 y WO 04/078754), derivados de tiazolidina (documentos WO 2004/007491 y WO 2004/056820) y derivados de quinazolinonas (documento WO 03/035075).

Se han descrito derivados de dihidrocromenopirazol (documentos WO2009/010824, WO2007/075772 y WO2008/035356). La presente invención proporciona nuevos derivados tricíclicos de pirazol y su uso como moduladores de PI3K.

### Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) como PI3K alfa, PI3K gamma, PI3K delta o PI3K beta.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos ticomano que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

También se describen métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son selectivos de la isoforma delta de PI3K por encima de las otras isoformas.

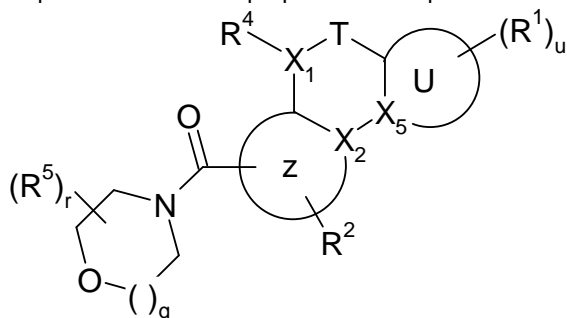
Según otro aspecto de la invención se proporciona un kit o conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Preferiblemente, el kit consta de envases independientes de:

- a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o derivados, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas la proporciones y
- b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la síntesis de compuestos de fórmulas (I) y (I\*).

### Descripción detallada de la invención:

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I\*)



(I\*)

donde

X<sub>1</sub> indica un átomo de nitrógeno o CR<sup>3</sup>,

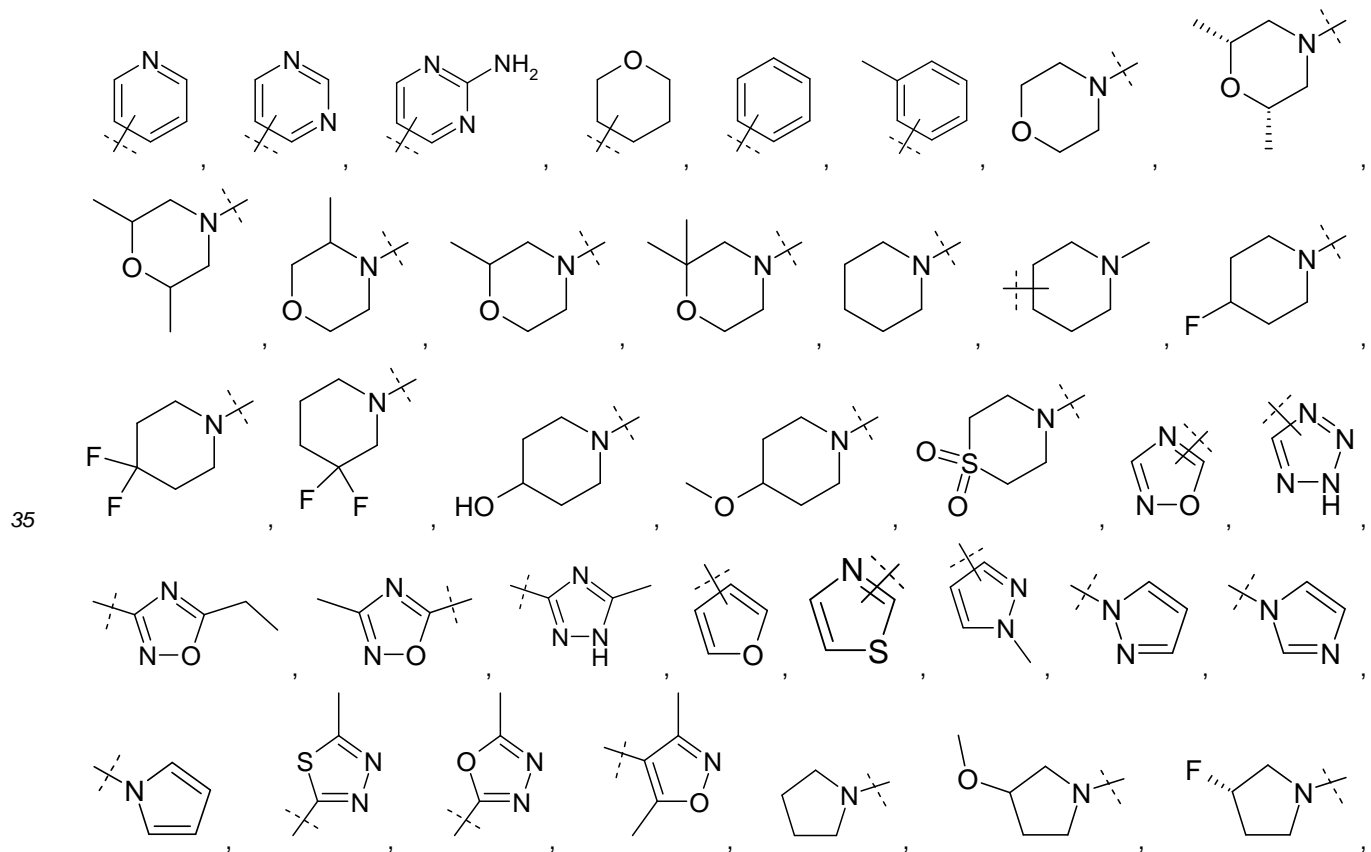
X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub> son independientemente entre sí átomos de nitrógeno o carbono,

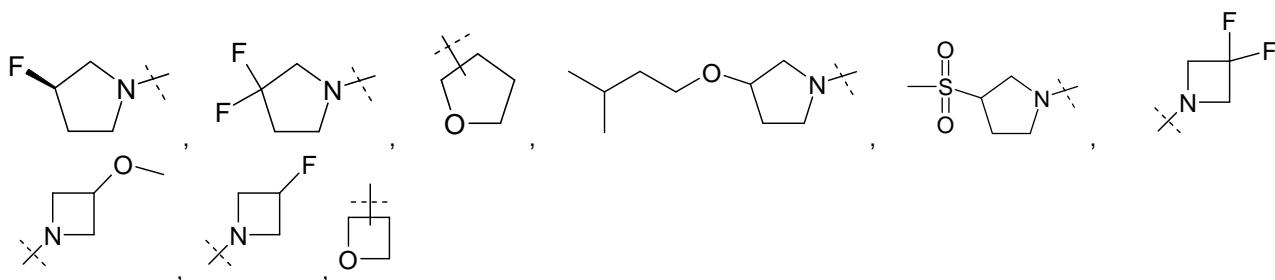
- U indica un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, incluyendo X<sub>5</sub>, o un anillo insaturado o aromático de 5 átomos que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S u O, incluyendo el significado de X<sub>5</sub>,
- Z indica un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 2 átomos de nitrógeno, incluyendo el significado de X<sub>2</sub>.
- 5 T indica S, SO o SO<sub>2</sub>,
- R<sup>1</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, Ar, Het, Y, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>COAr, NR<sup>6</sup>COHet, COHet, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, incluyendo CO<sub>2</sub>Y,
- R<sup>2</sup> indica H, Ar, Het, A, Cic,
- 10 R<sup>3</sup> indica H, Y,
- R<sup>4</sup> indica H, Y, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cic, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> o si X<sub>1</sub> es CR<sup>3</sup>, también Hal,
- R<sup>5</sup> indica H, Y o Ar, cuando R<sup>5</sup> es Y y r es 2, dos grupos R<sup>5</sup> se pueden unir entre sí para proporcionar con el grupo morfolina al cual están unidos, un sistema de puente.
- R<sup>6</sup> es H, A, Cic o Ar.
- 15 u es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0 o 1,
- r es 0, 1 o 2,
- g es 1 o 2,

Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>Ar, -NHSO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

25 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y finalmente contiene un grupo SO<sub>2</sub> o CO que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

30 Het<sup>2</sup> indica





5 Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

10 A es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y, CO<sub>2</sub>H o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CO, CONR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CO, OCO y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalqueno con anillos de 3-7 átomos de C;

15 Y indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

Hal indica F, Cl, Br o I,

20 q es 0 o 1,

m es 0, 1 o 2,

n es 1, 2, 3 o 4

25 y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización específica, U es un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno, incluyendo el significado de X<sub>5</sub>,

30 En otra realización específica, X<sub>5</sub> es un átomo de carbono,

En otra realización específica, X<sub>2</sub> es un átomo de carbono,

En otra realización específica, X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> son átomos de carbono, U es un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno, Z es un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 2 átomos de nitrógeno.

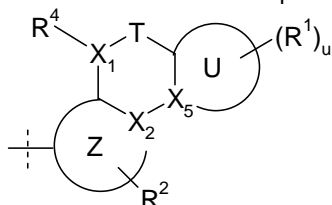
35 En otra realización, X<sub>1</sub> es CR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define anteriormente.

En otra realización, T es SO<sub>2</sub>.

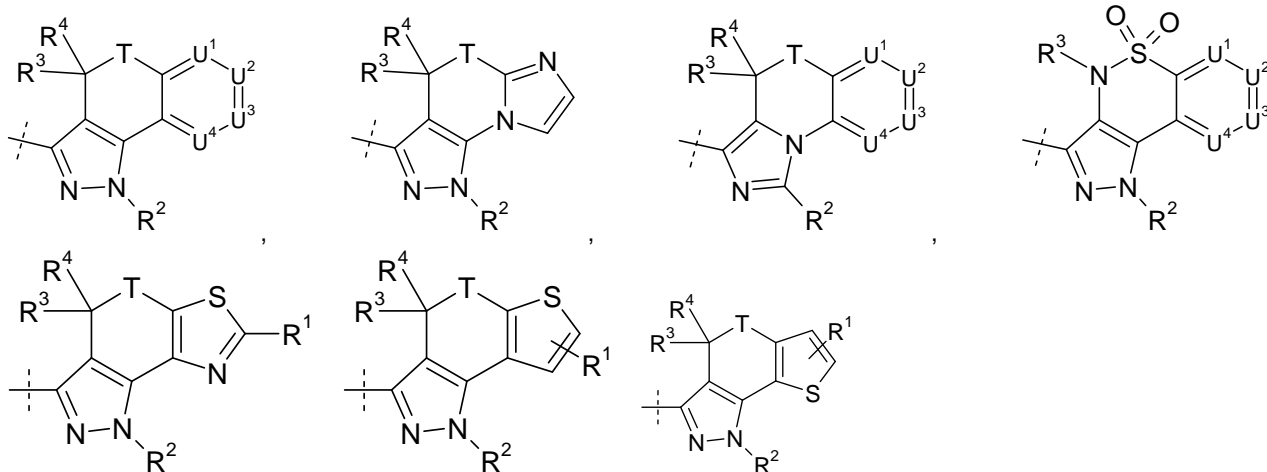
En otra realización específica, X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> son átomos de carbono, U es un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1 átomos de nitrógeno, Z es un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 2 átomos de nitrógeno, T es SO<sub>2</sub>, y X<sub>1</sub> es CR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se define anteriormente.

40

En una realización más específica, el resto:



en la fórmula (I\*) se selecciona entre los siguientes grupos:



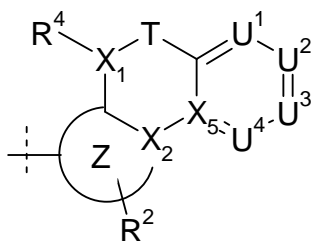
Donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y T son como se define anteriormente.

Y donde

- 5 U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CR<sup>1</sup> o uno o dos de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> son independientemente N y los restantes son CR<sup>1</sup>, o uno de U<sup>1</sup> y U<sup>4</sup> es S, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup> y el restante es CR<sup>1</sup>, o uno de U<sup>1</sup> y U<sup>4</sup> es S, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup> y el restante es N,

o indica uno de los siguientes grupos:

10



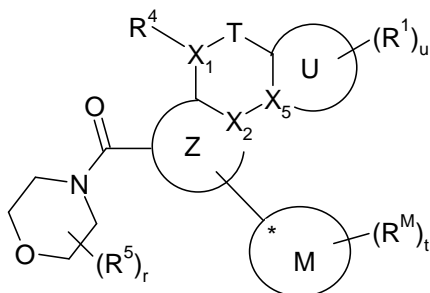
donde U<sup>1</sup> indica N, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup>, U<sup>4</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sub>5</sub> es N, y Z, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> y T son como se define anteriormente.

15

En una realización específica, R<sup>2</sup> es Ar.  
 En otra realización específica, R<sup>2</sup> es Het o Cic.  
 En otra realización específica, R<sup>2</sup> contiene 1 o 2 centros quirales.

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia\*):

20



(Ia\*)

Donde X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub>, R<sup>4</sup>, T, R<sup>1</sup>, Z, U, r y u son como se define anteriormente y

donde

- 25 M indica un anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 átomos que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O,

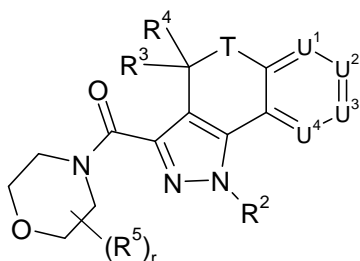
El signo \* indica un centro quiral,

R<sup>M</sup> indica Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

30

t es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0 o 1.

En una realización más específica, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



5 (I)  
Donde U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> son como se define anteriormente

- R<sup>2</sup> indica H, Ar, Het, A, Cic,  
 R<sup>4</sup> indica H, Hal, Y, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cic, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>,  
 10 R<sup>3</sup> indica H, Y,  
 R<sup>5</sup> indica H, Y o Ar, cuando R<sup>5</sup> es Y y r es 2, dos grupos R<sup>5</sup> se pueden unir entre sí para proporcionar con el grupo morfolina un sistema de puente.  
 R<sup>1</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, Ar, Het, Y, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>COAr, NR<sup>6</sup>COHet, COHet, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, incluyendo CO<sub>2</sub>Y,  
 15 T indica S, SO o SO<sub>2</sub>.  
 r indica 0, 1 o 2,  
 Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>Ar, -NHSO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;  
 20 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;  
 25 Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;  
 30 A es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>- y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de C;  
 35 Y indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.  
 40  
 R<sup>6</sup> es H, A, Cic o Ar.  
 Hal indica F, Cl, Br o I,  
 45 q es 0 o 1,  
 m es 0, 1 o 2,  
 n es 1, 2, 3 o 4



En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CR<sup>1</sup> donde 2 o 3 de los grupos R<sup>1</sup> son H, preferiblemente 3 grupos R<sup>1</sup> son H.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CH.

5

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde uno de U<sup>1</sup> y U<sup>4</sup> es S, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup> y el restante es CR<sup>1</sup>.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I\*) o (I) donde

- 10 R<sup>2</sup> indica H, Ar, Het, A, Cic,  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> indican independientemente entre sí H, Y, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cic, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het  
 R<sup>5</sup> indica H, Y o Ar,  
 U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CR<sup>1</sup> o uno o dos de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> son independientemente N, y los restantes son CR<sup>1</sup>  
 R<sup>1</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, Ar, Het, Y, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>  
 15 T indica S, -SO o -SO<sub>2</sub>.  
 r indica 0, 1 o 2,

Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>Ar, -NHCO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

Cic indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, el cual no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

35

A es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>- y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de C;

40

Y indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

R<sup>6</sup> es H, A, Cic o Ar.

45 Hal indica F, Cl, Br o I,

q es 0 o 1,

m es 0, 1 o 2,

50

n es 1, 2, 3 o 4

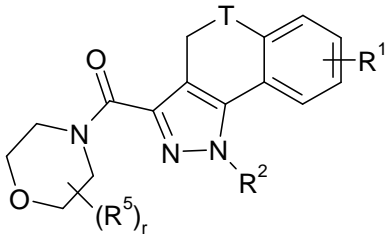
y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

55

En los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde un sustituyente aparece más de una vez, como R<sup>5</sup>, cada uno de ellos tiene el significado definido en el presente documento, independientemente entre sí.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A1)

60

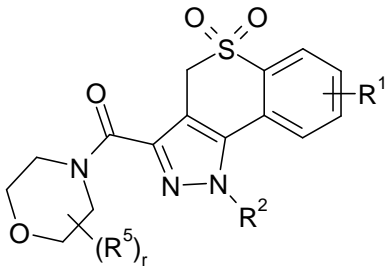


(A1)

Donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, r y T son como se define anteriormente,

5 y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En una segunda realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A2)



10

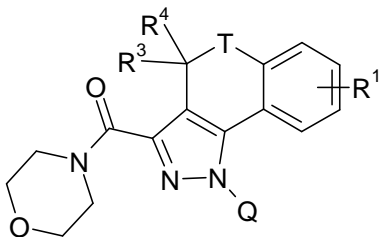
(A2)

Donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y r son como se define anteriormente,

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A3),

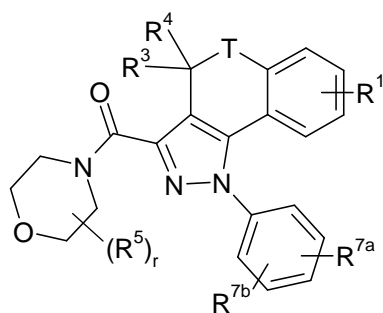


(A3)

20 donde Q es Ar, Cic, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o Het, y donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y T son como se define anteriormente,

y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A4),



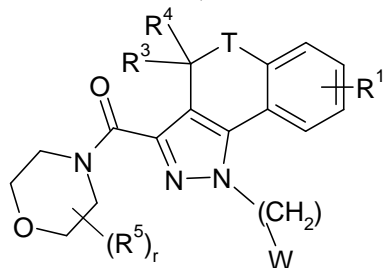
(A4)

5 donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, T y r son como se define anteriormente y donde R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, Y, A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOA, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COA, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A,

10

y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A5):

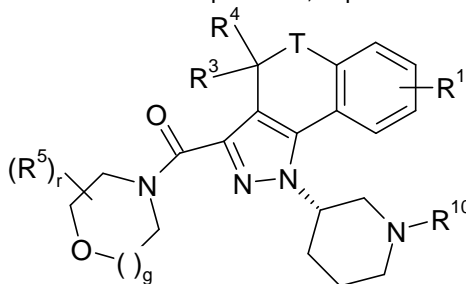


(A5)

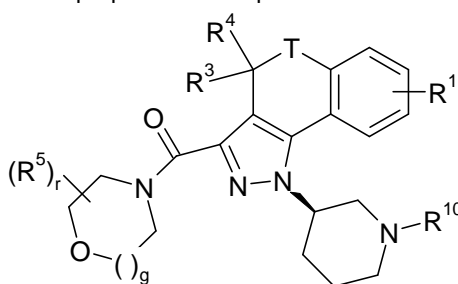
15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, T y r son como se define anteriormente y donde W es H, Y, Q, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Q, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>,

en los que p es 1, 2 o 3 y Q es Ar, Cic o Het;

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A6) o (A7):



(A6)



(A7)

Así como una mezcla de (A6) y (A7) en todas las proporciones,

25 donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, T, g y r son como se define anteriormente y donde R<sup>10</sup> indica perfluoroalquilo, A, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; Donde R<sup>6</sup>, Y, A, m, n, Het y Het<sup>2</sup> son como se define anteriormente.

Preferiblemente, R<sup>10</sup> indica A, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup> o -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>.

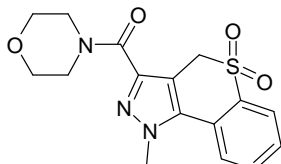
Más preferiblemente, R<sup>10</sup> indica un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, donde R<sup>6</sup> es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono.

5

y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10

El siguiente compuesto B1, referenciado con el número de registro 931355-99-6, está disponible en el mercado en ChemDiv Company. Este compuesto no se usó para ninguna indicación farmacéutica ni médica.



B1

En una realización preferida, el compuesto B1 se excluye de los compuestos de la invención.

15

Anteriormente y a continuación, Me se refiere a un grupo metilo, Et se refiere a un grupo etilo.

La fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas también abarcan mezclas de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros o enantiómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

20

«Alquilo» indica una cadena de carbonos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquilo preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferiblemente además, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

25

«Cicloalquilalquileo» o «grupo cicloalquilalileno» indica una cadena de carbonos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono donde 1 átomo de H es sustituido por un grupo cicloalquilo. Cicloalquilalquileo preferiblemente indica ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

30

«Perfluoroalquilo» indica una cadena de alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, y donde todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de F. Perfluoroalquilo más preferiblemente indica CF<sub>3</sub>.

35

Hal preferiblemente indica F, Cl o Br.

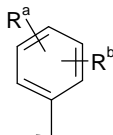
«Amino» o «grupo amino» indica el grupo -NR'R" donde cada R', R" es independientemente hidrógeno, Y, Ar, Het, Cic o A. R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un grupo Het. R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, preferiblemente forman un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo de N, O y S.

40

Ar preferiblemente indica un anillo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, A, OR<sup>6</sup>, N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOA, CO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A,

45

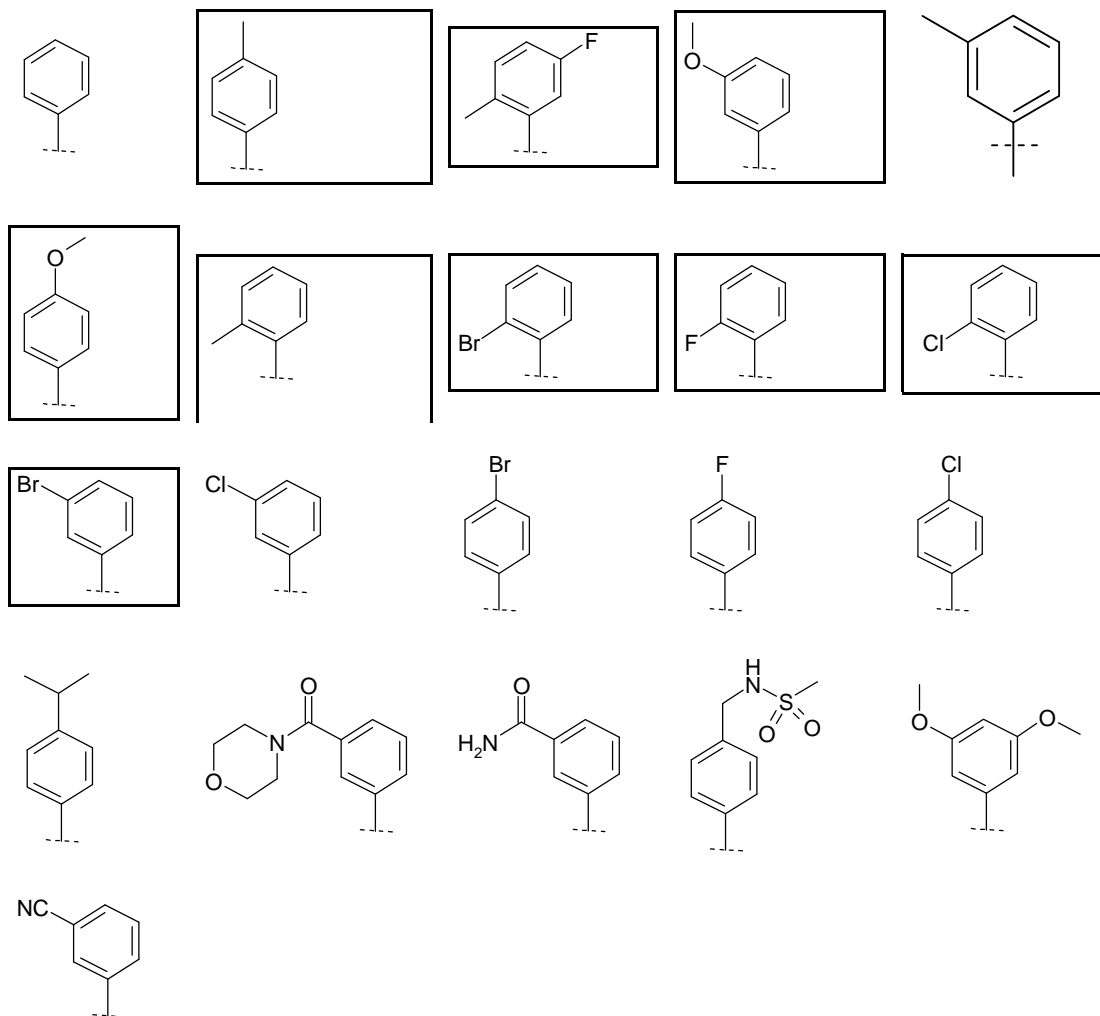
Más especialmente, Ar es



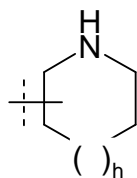
donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> indican independientemente entre sí H, Hal, NO<sub>2</sub>, A, CN, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>COA, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>A, -OR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>A, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -COHet, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -NHCOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Het, Het, Ar o Cic, donde R<sup>6</sup>, A, Ar, Het, Cic y m son como se ha definido anteriormente.

50

Los ejemplos de grupos Ar preferidos se seleccionan entre los siguientes grupos:

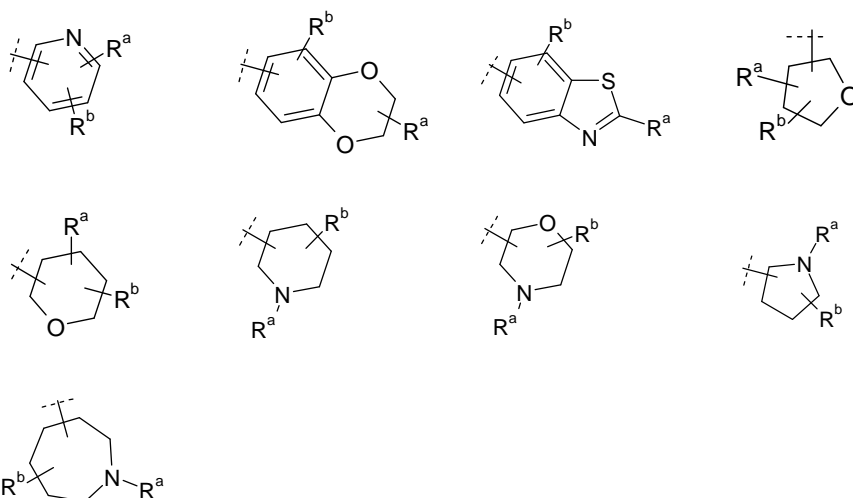


5 Het preferiblemente indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>.

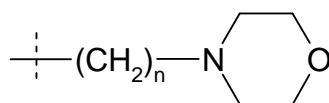


10 En una realización, Het es preferiblemente el grupo opcionalmente sustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

Het indica más preferiblemente uno de los siguientes grupos:



- donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se define anteriormente.  
 Preferiblemente,  $R^a$  y  $R^b$  indican independientemente entre sí uno de los siguientes grupos:  
 5 Y, H, Hal,  $\text{NO}_2$ , CN,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{Y}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{H})_{2-m}(\text{Y})_m$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{H})_{2-m}(\text{Y})_m$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OY}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-OY}$ , OH, OY,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OY}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{H})_{2-m}(\text{Y})_m$ ,  $-\text{NHCOY}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{Y}$ ,  $-\text{CF}_3$ , Het<sup>2</sup>,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}^2$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}^2$ ;  
 en el que Y, m y n son como se define anteriormente.



- 10 El grupo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}^2$  preferiblemente indica anteriormente. Preferiblemente n es 2.  
 Y indica preferiblemente un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

T indica preferiblemente SO o  $\text{SO}_2$ .

- 15 Cic preferiblemente indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido o disustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, Hal,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, perfluoralquilo, OH,  $\text{NH}_2$ , COH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^6$ , en el que  $R^6$  y n son como se define anteriormente.  
 Más preferiblemente, Cic indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 20  $R^3$  y  $R^4$  indican preferiblemente H o Y.  
 Más preferiblemente, tanto  $R^3$  como  $R^4$  indican H.

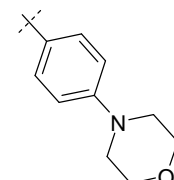
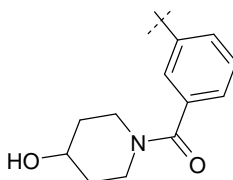
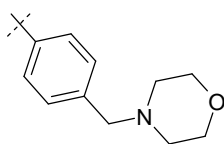
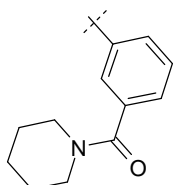
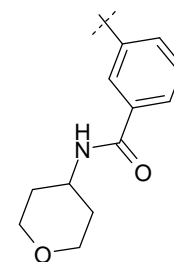
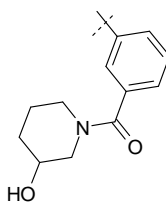
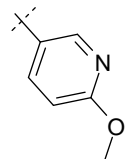
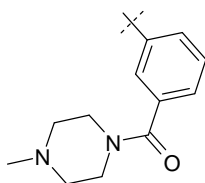
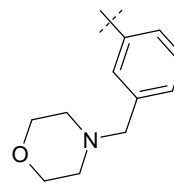
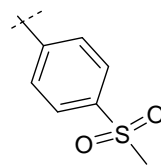
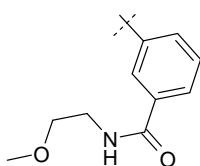
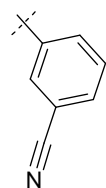
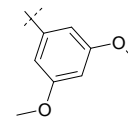
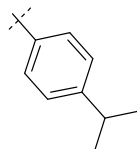
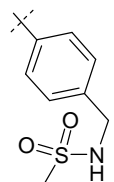
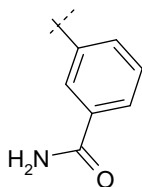
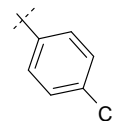
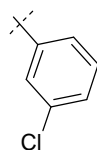
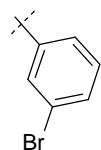
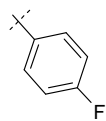
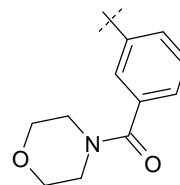
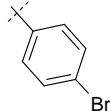
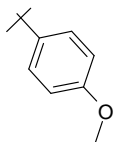
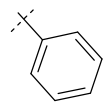
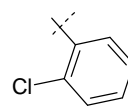
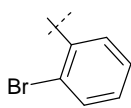
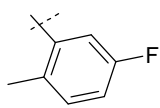
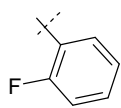
25 Alternativamente,  $R^3$  también indica  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Cic}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OY}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ .

En caso de que  $X_1$  sea un átomo de nitrógeno,  $R^4$  es preferiblemente Y,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Cic}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OY}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,

- 30  $R^1$  preferiblemente indica H,  $\text{OR}^6$ , Hal, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{NR}^6\text{-(CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{NR}^6\text{-(CH}_2)_n\text{-OR}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{-CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{-COR}^6$ .  
 Más preferiblemente,  $R^1$  es H o Hal.

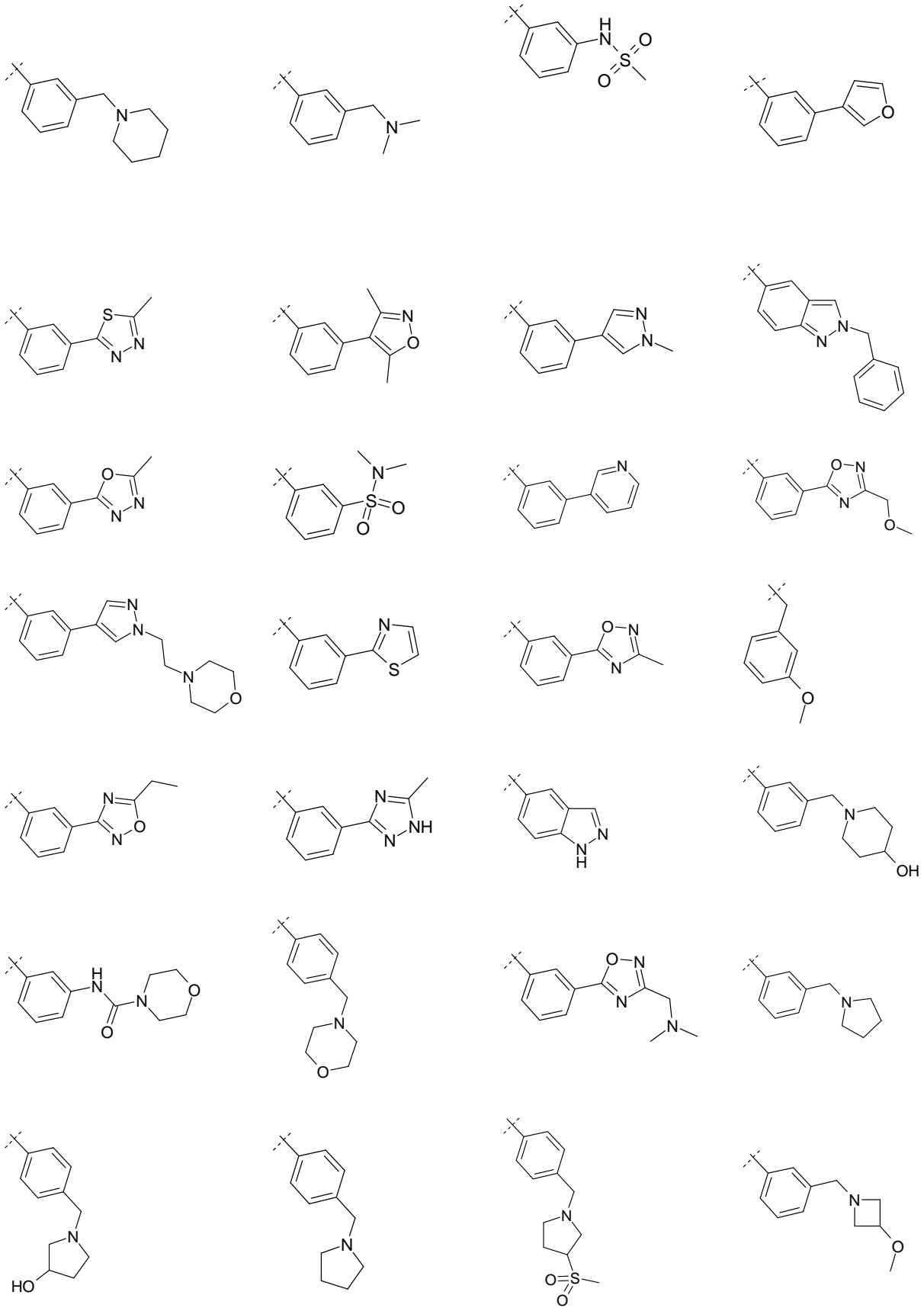
$R^2$  se selecciona preferiblemente a partir de H, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado o uno de los siguientes grupos:

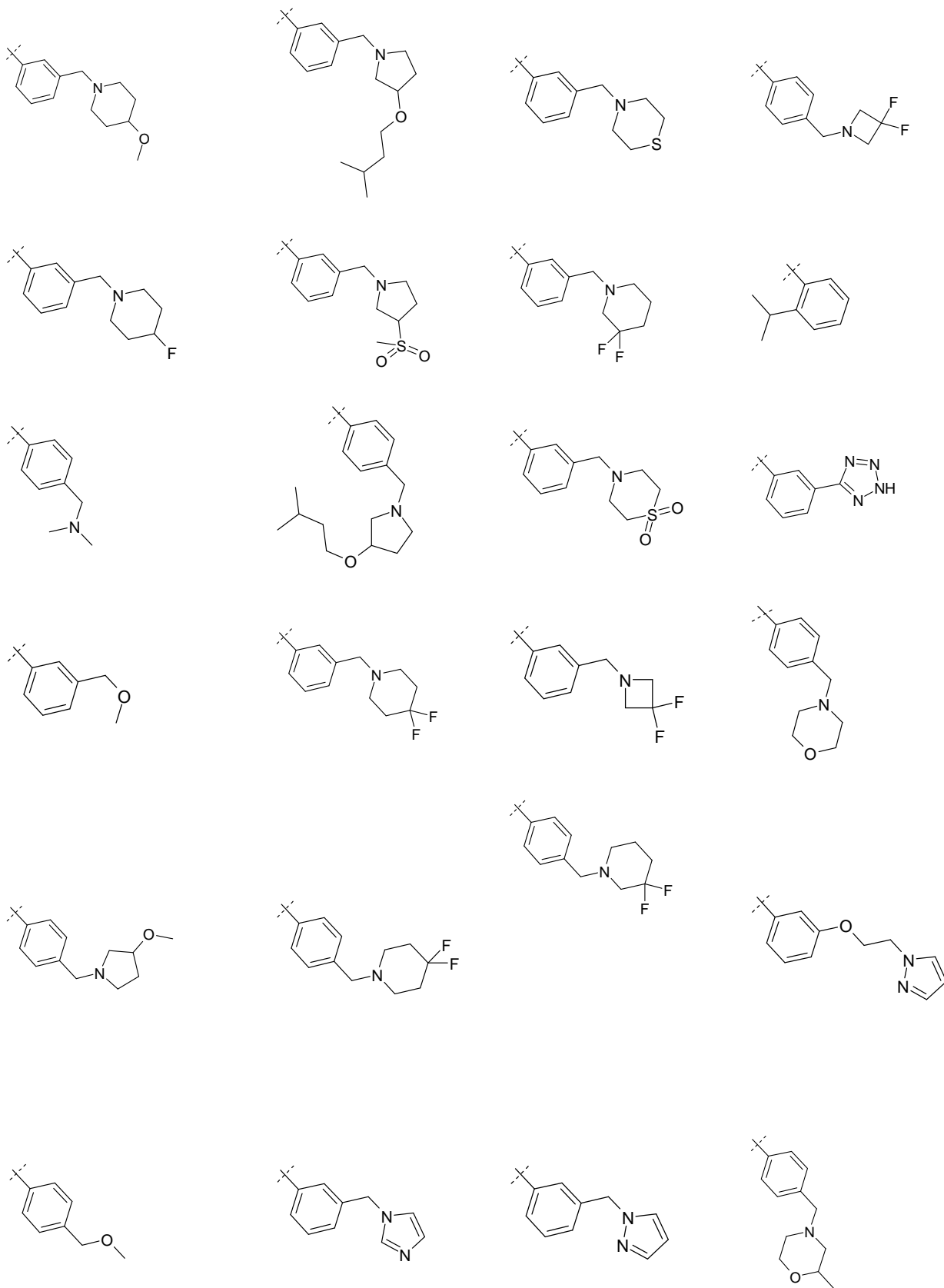


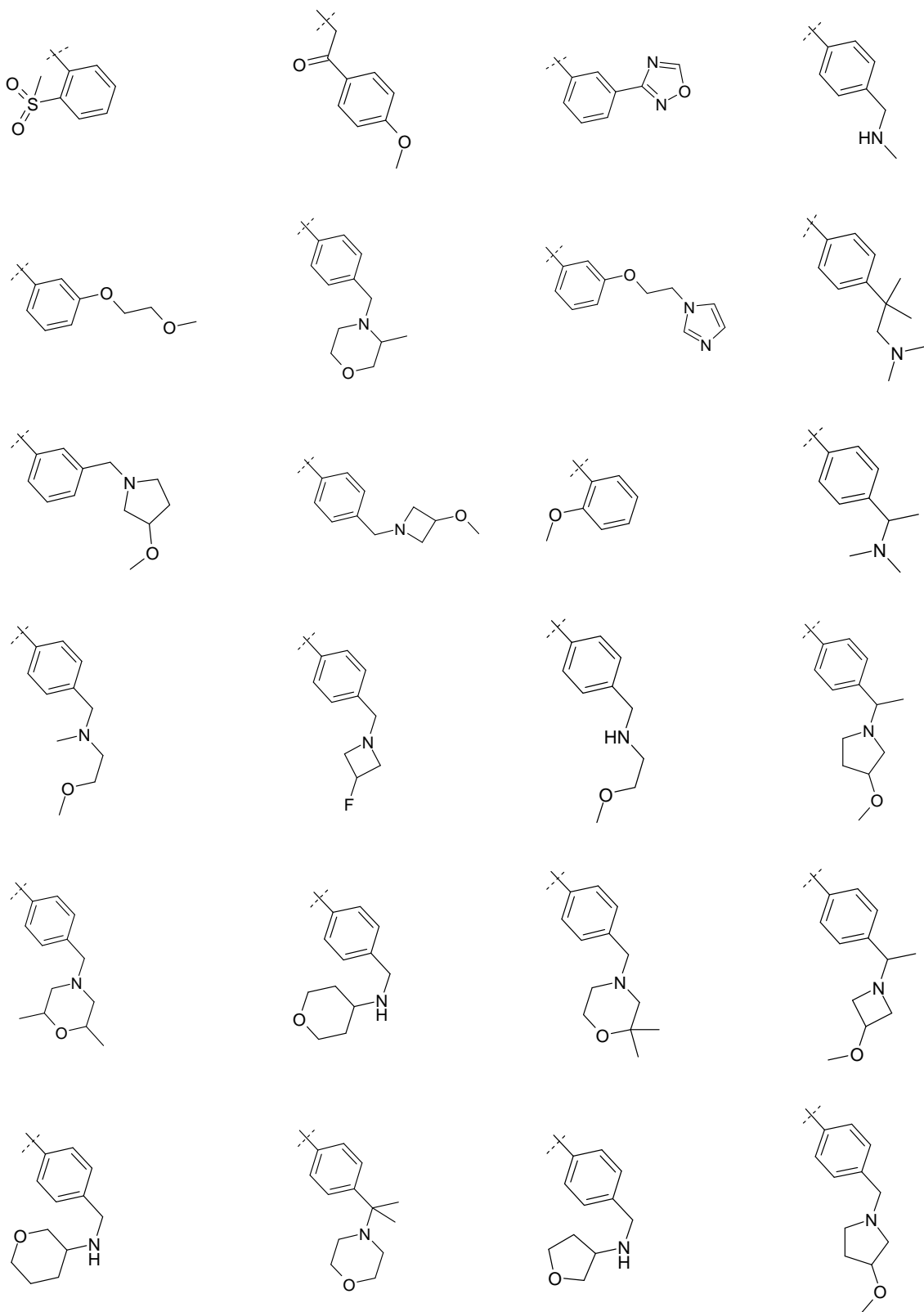


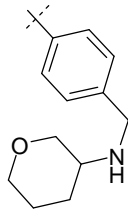
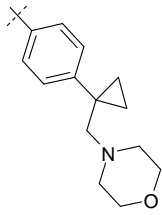
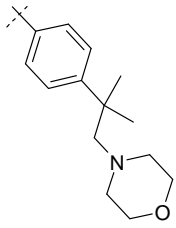




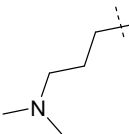
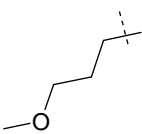
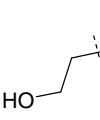
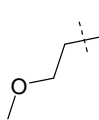
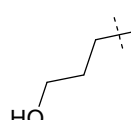
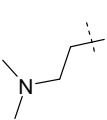
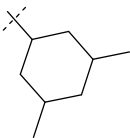
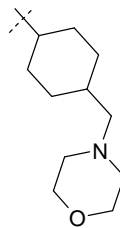
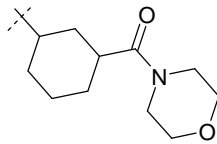
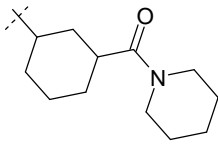
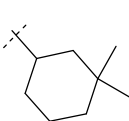
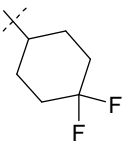
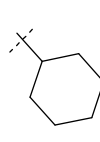
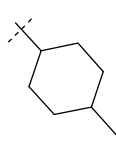
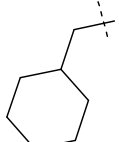
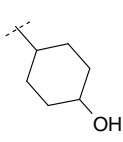
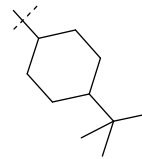
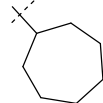
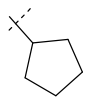
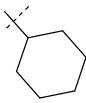
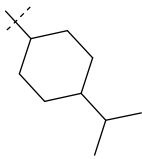




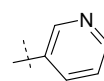
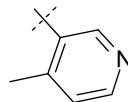
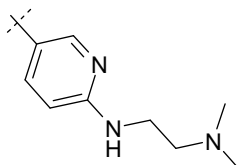
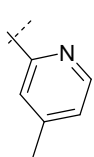


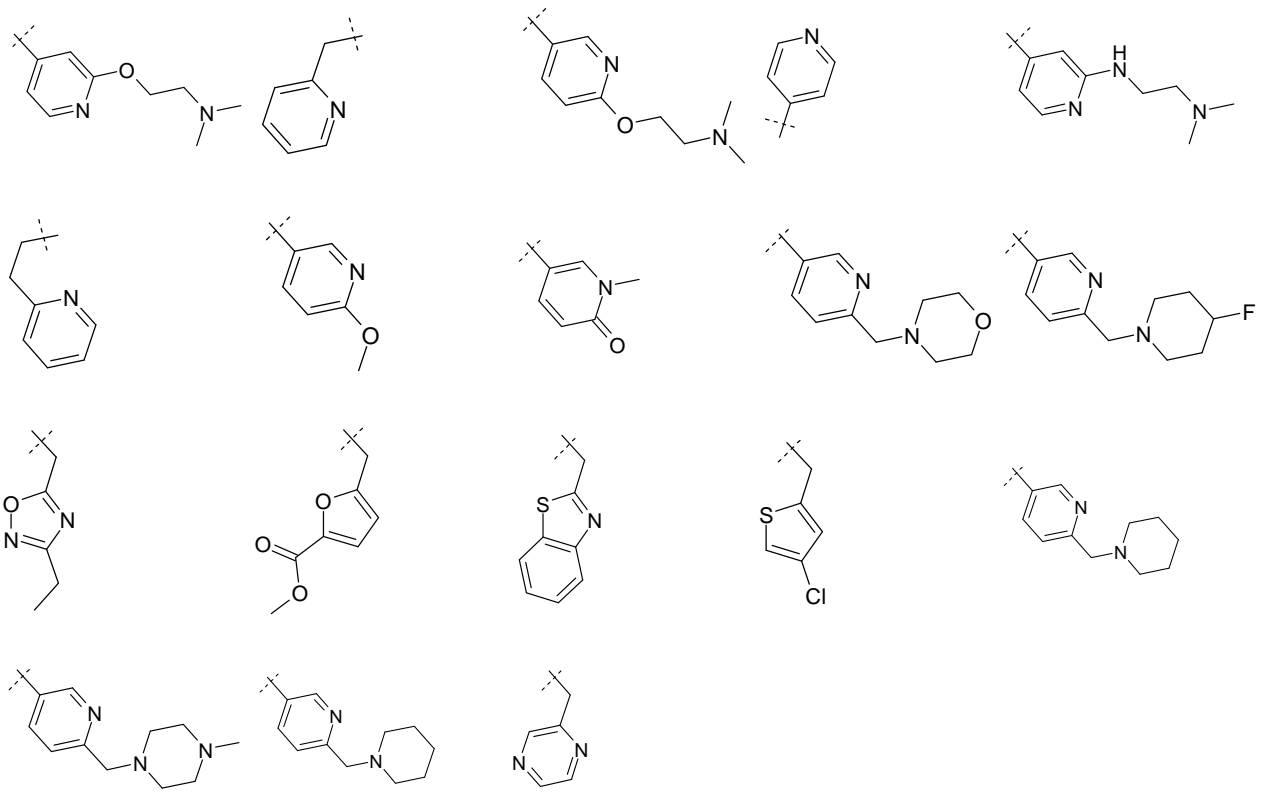


En otra realización, R<sup>2</sup> indica uno de los siguientes grupos:

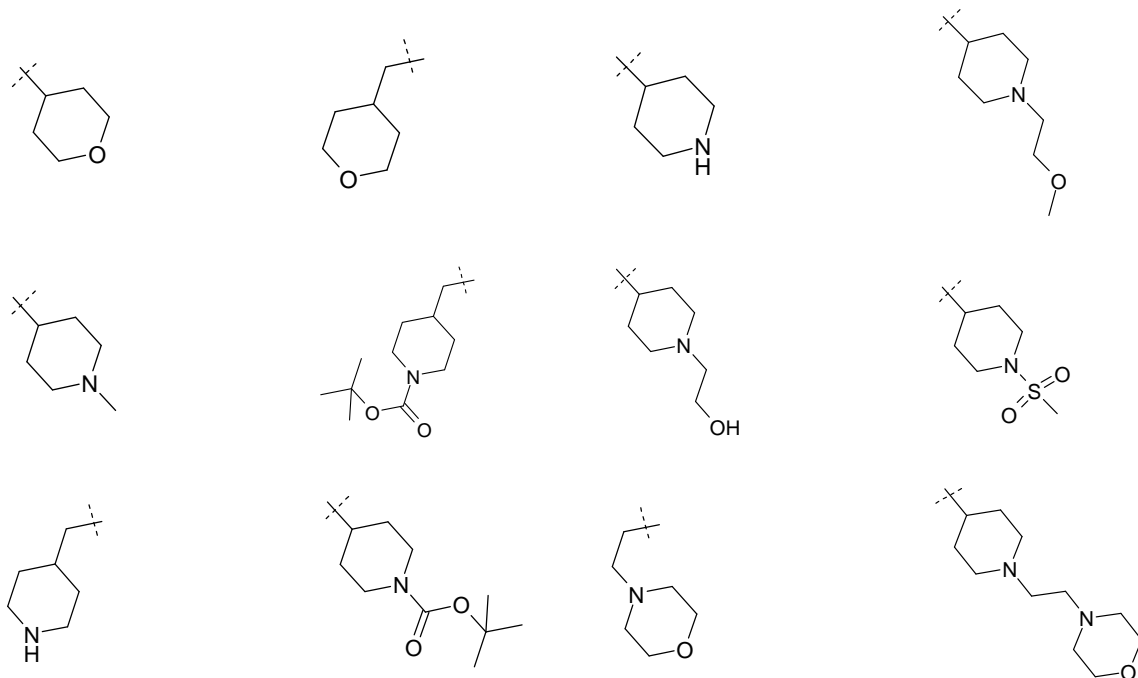


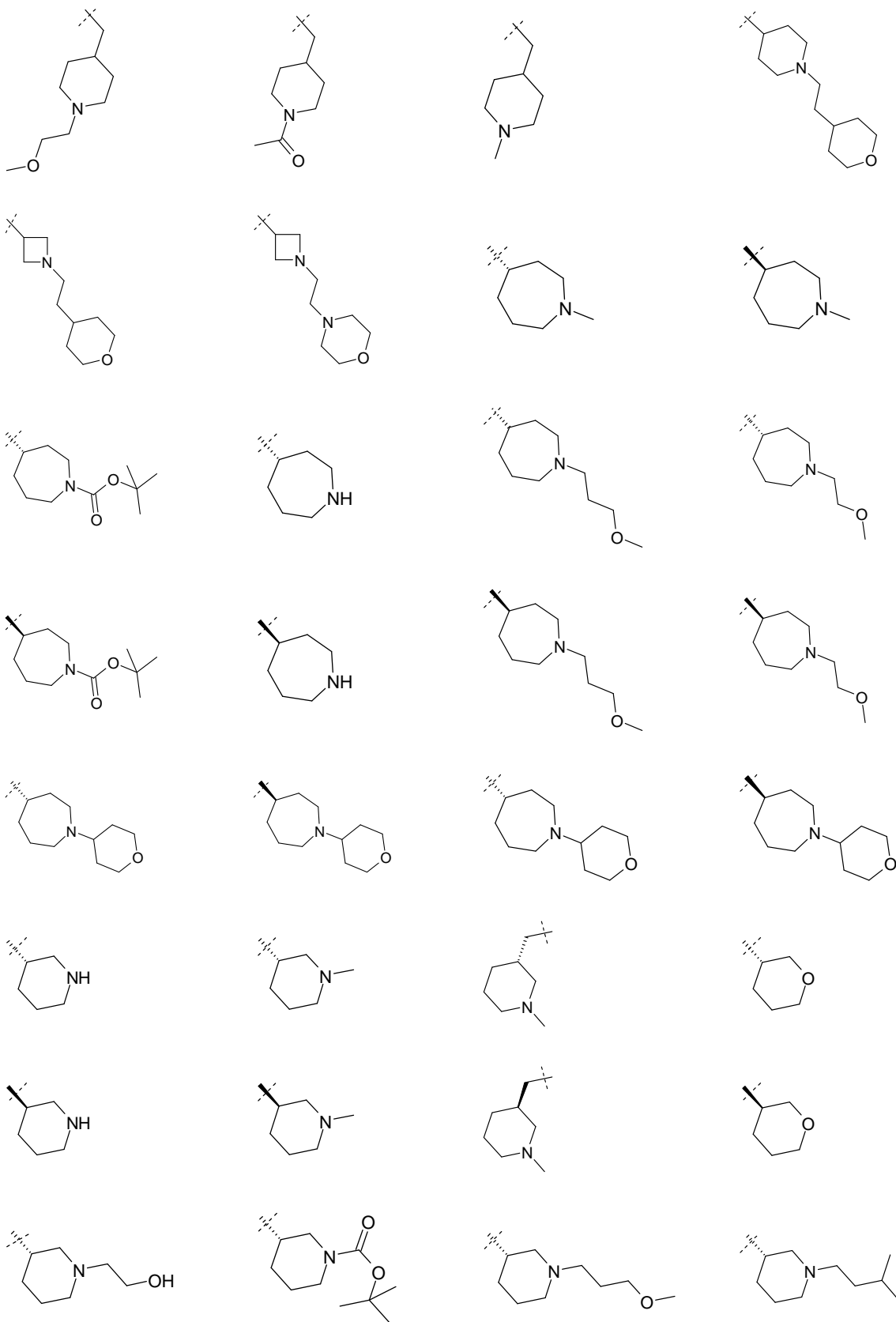
En otra realización preferida, R<sup>2</sup> indica uno de los siguientes grupos:

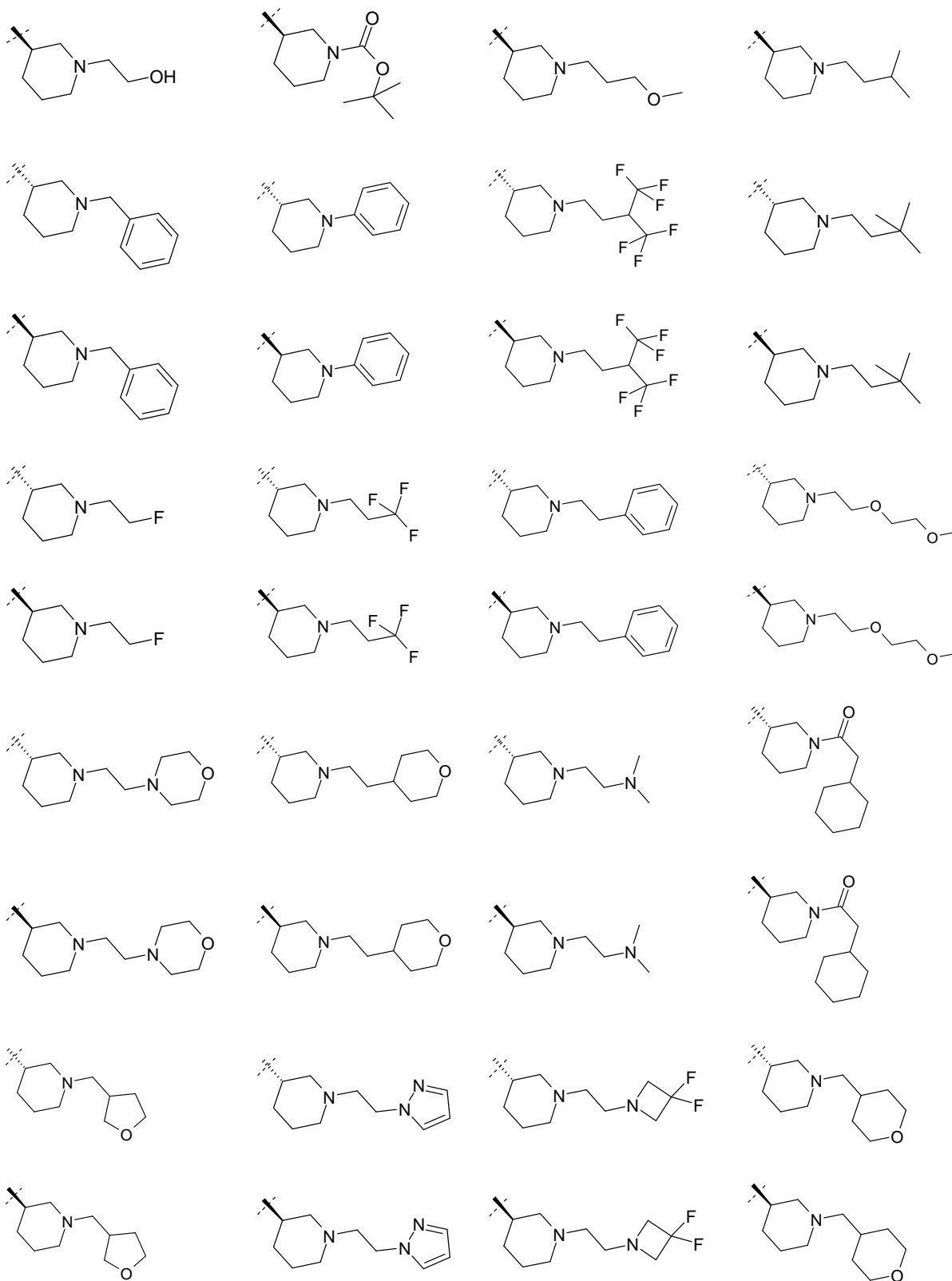


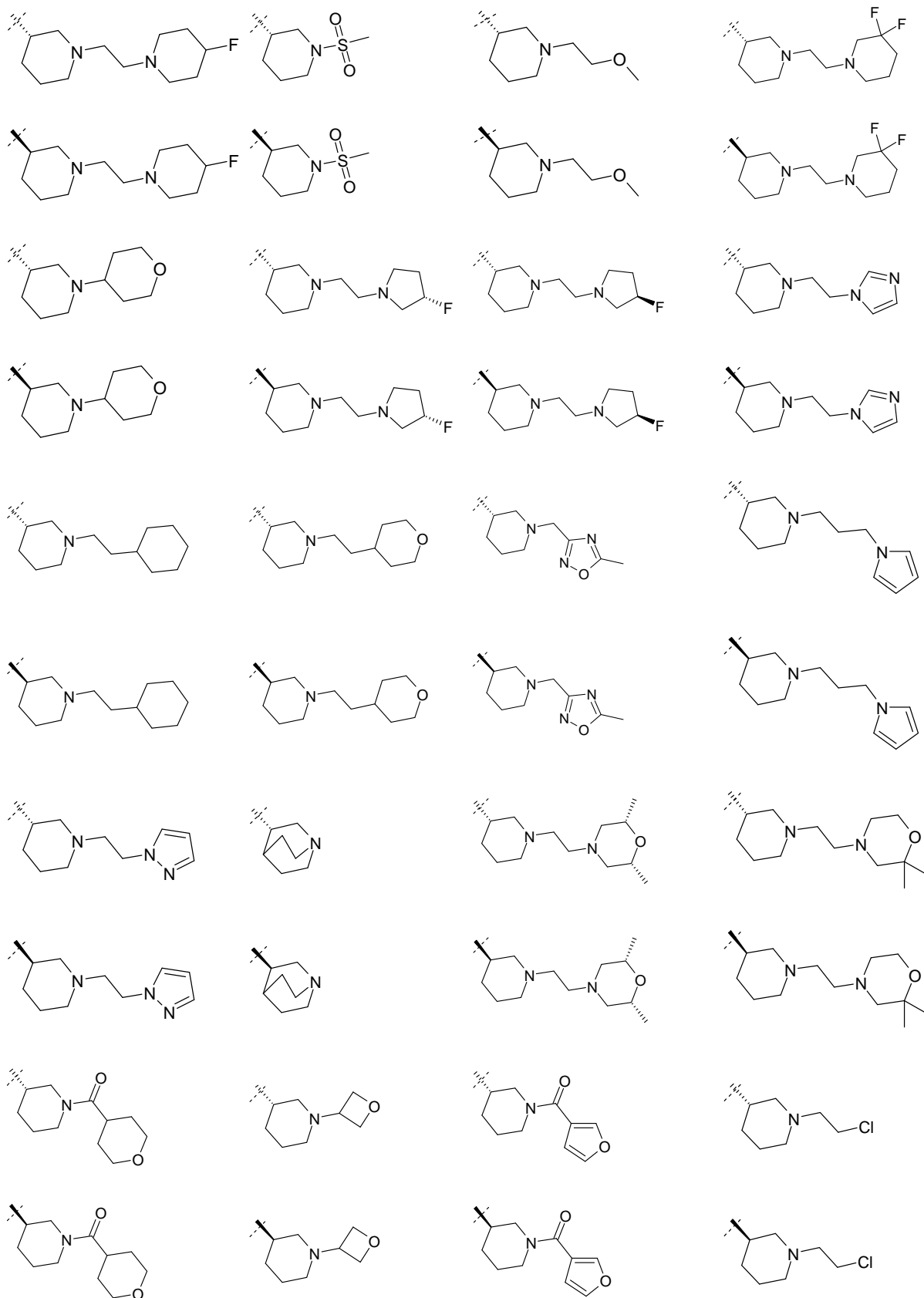


En otra realización preferida, R<sup>2</sup> indica uno de los siguientes grupos:

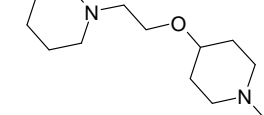
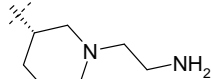
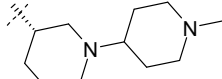
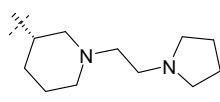
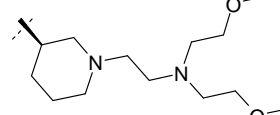
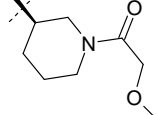
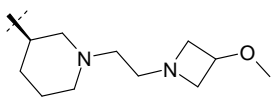
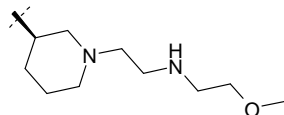
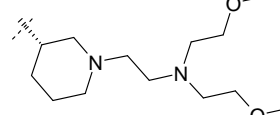
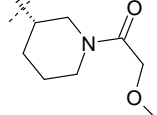
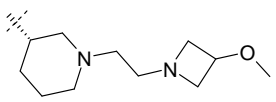
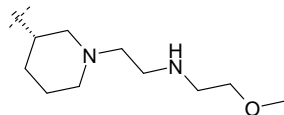
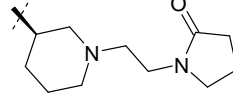
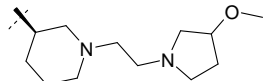
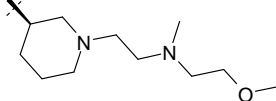
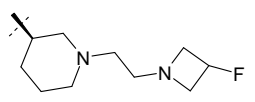
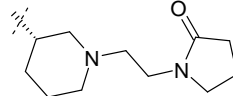
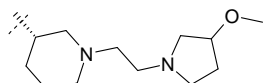
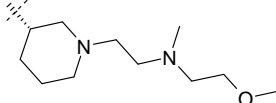
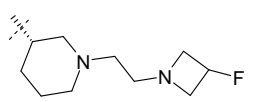
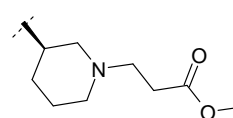
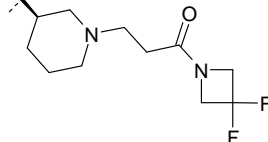
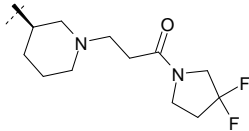
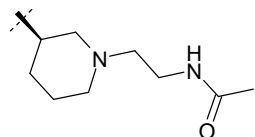
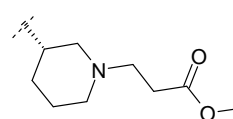
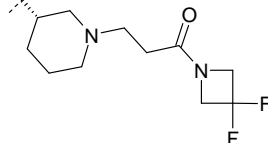
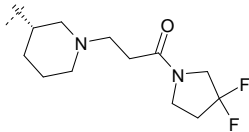
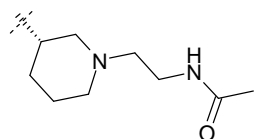
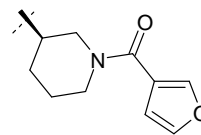
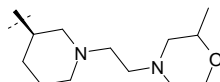
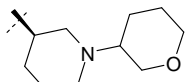
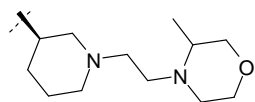
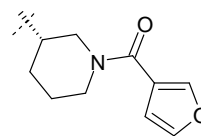
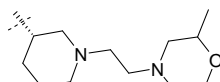
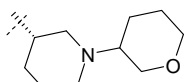
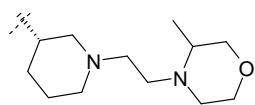


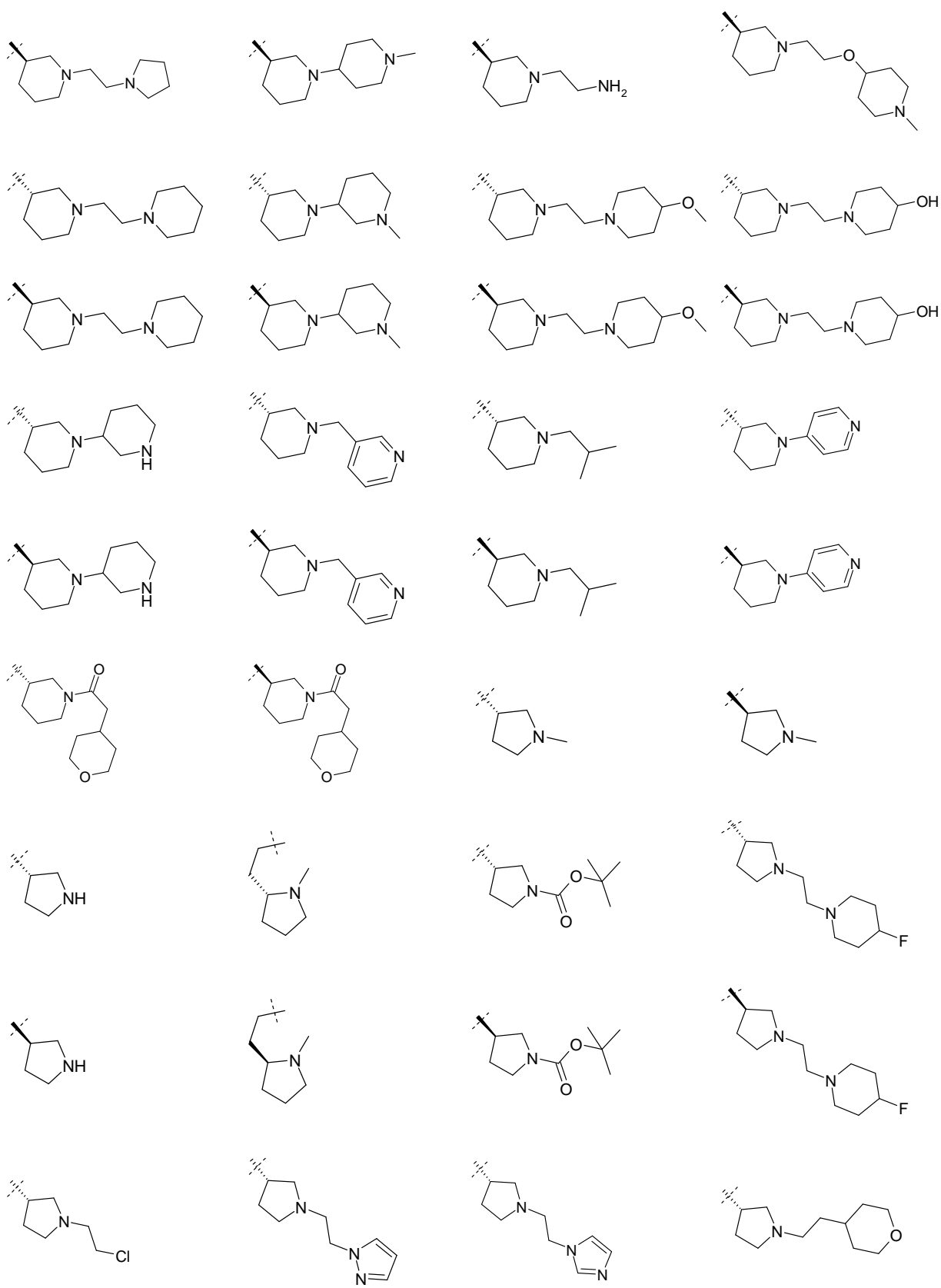


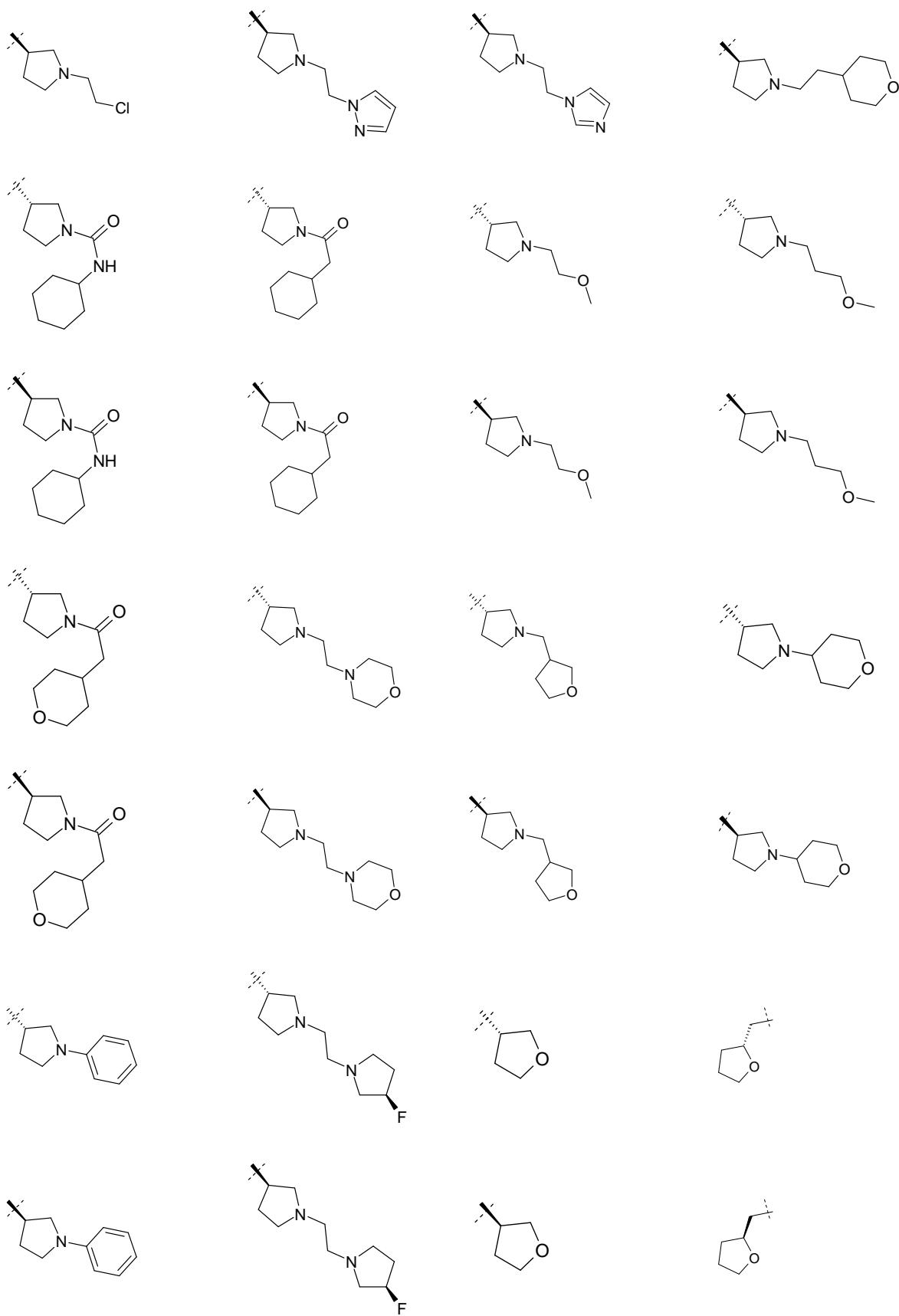












Más preferiblemente, R<sup>6</sup> indica H o A.

Más preferiblemente, el grupo A indica un alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 3 grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>- y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de C;

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>5</sup> es H.

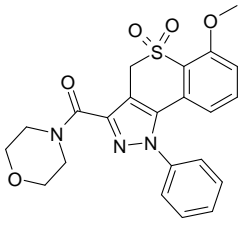
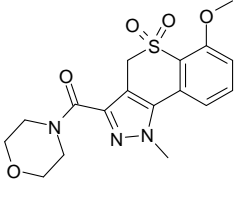
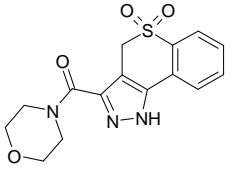
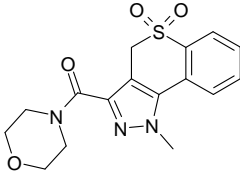
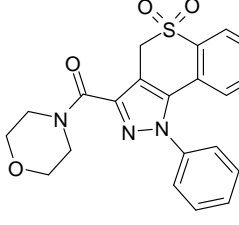
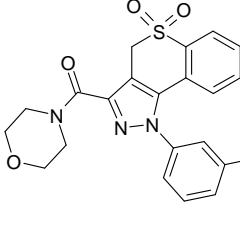
En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde uno de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> es N y los restantes son CR<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente.

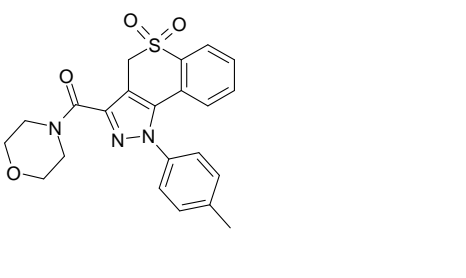
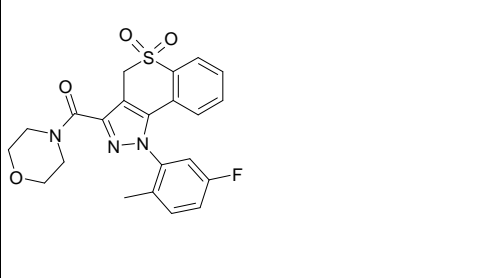
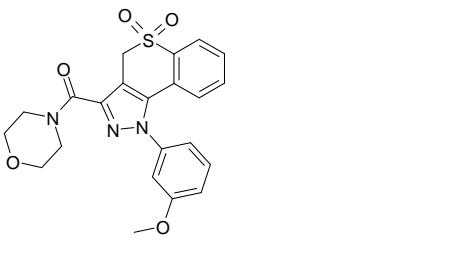
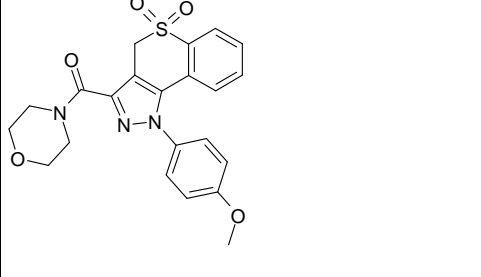
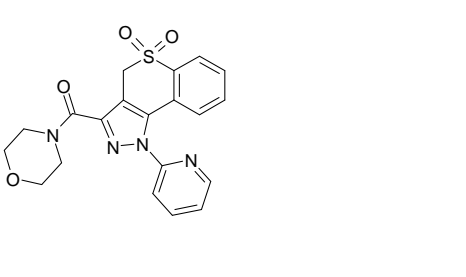
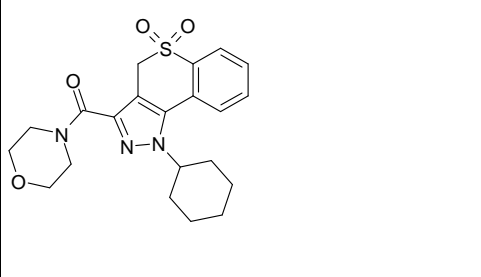
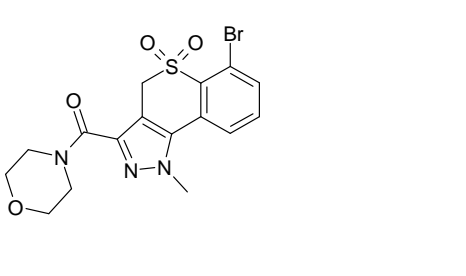
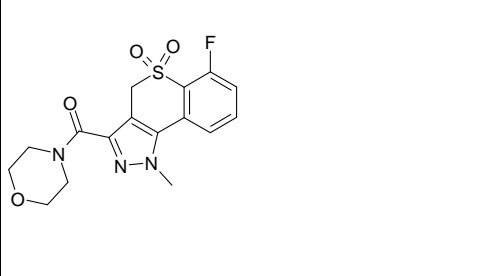
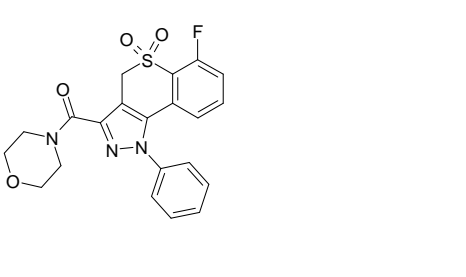
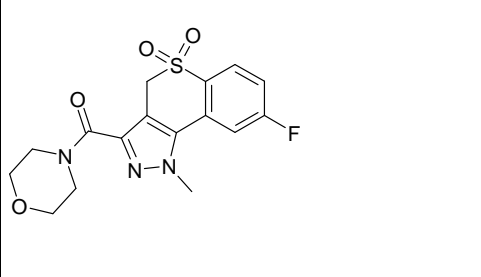
En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> indica H, Y, Ar, Het o Cic, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H.

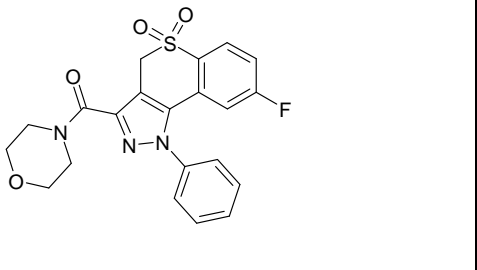
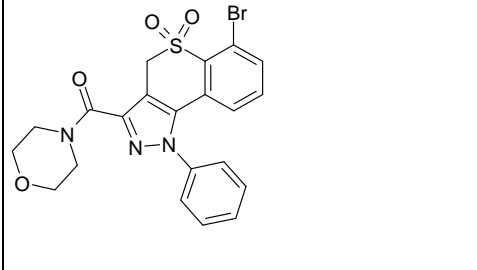
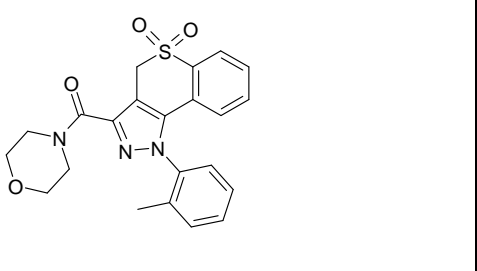
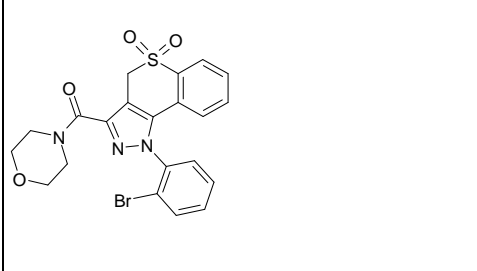
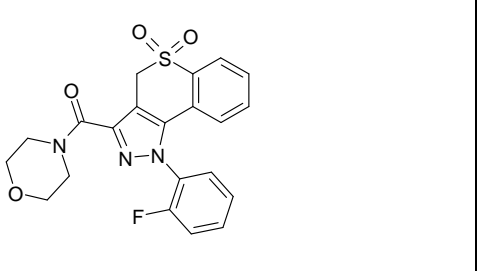
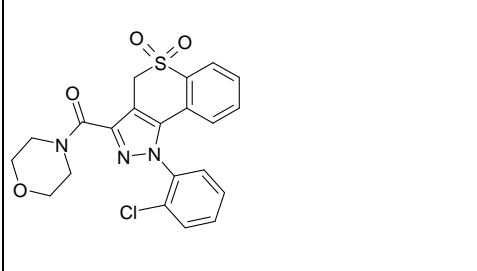
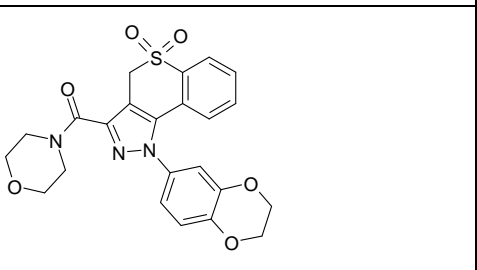
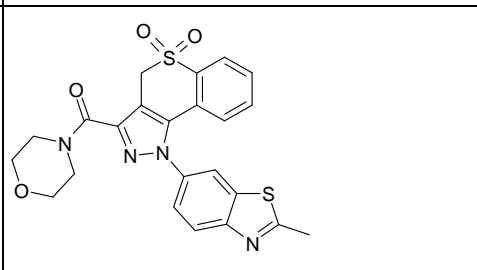
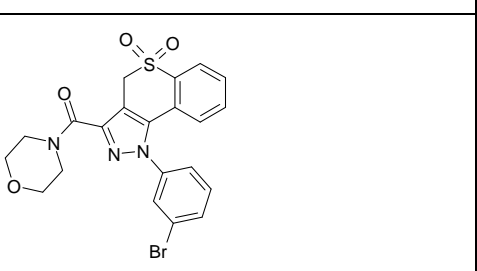
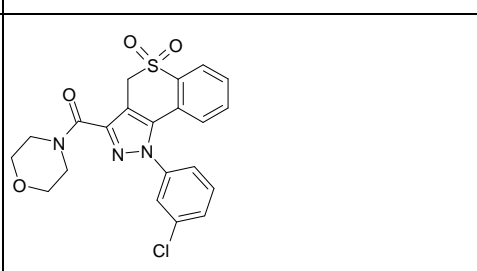
En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> indica H, Y, Ar, Het o Cic, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H, T es SO<sub>2</sub>.

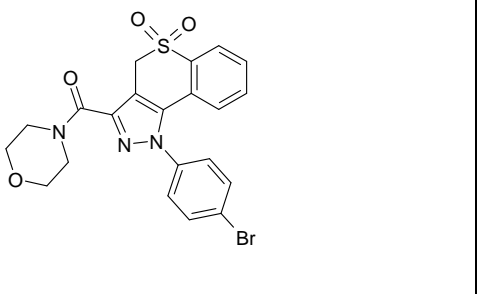
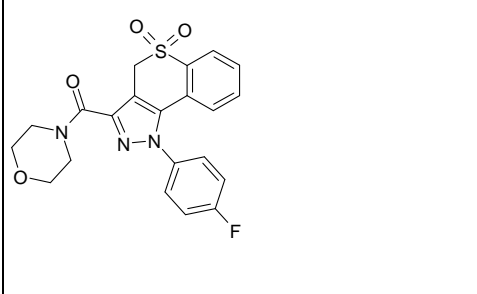
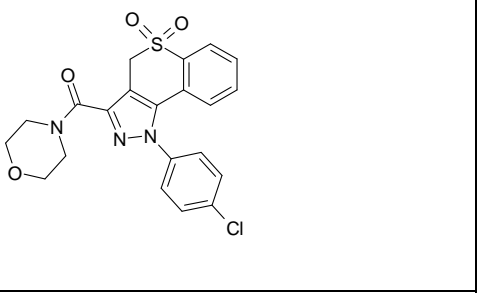
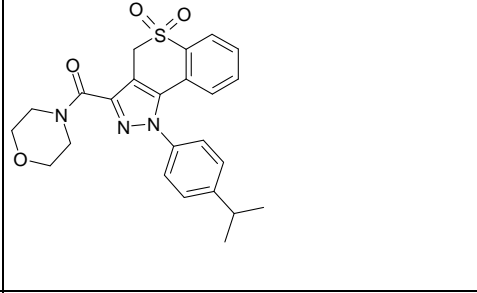
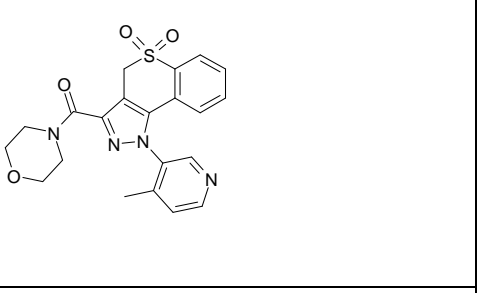
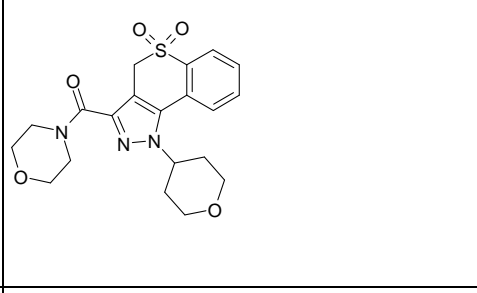
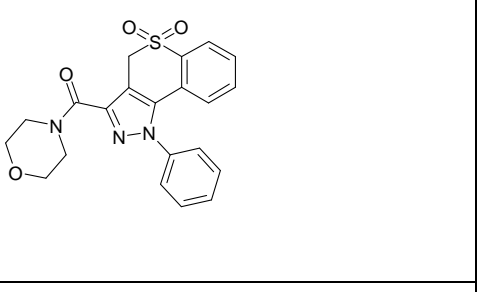
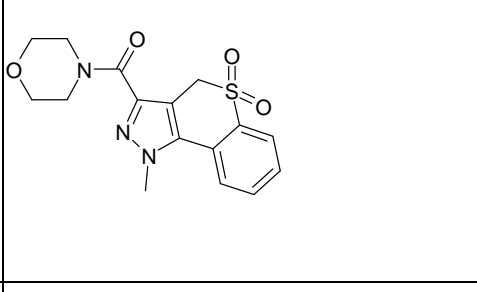
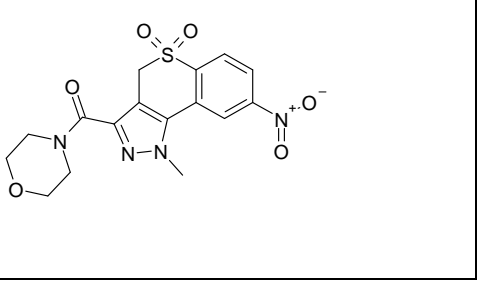
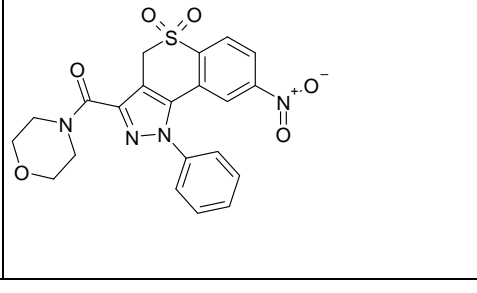
En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> indica H, Y, Ar, Het o Cic, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H, T es SO<sub>2</sub> y U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son CR<sup>1</sup>.

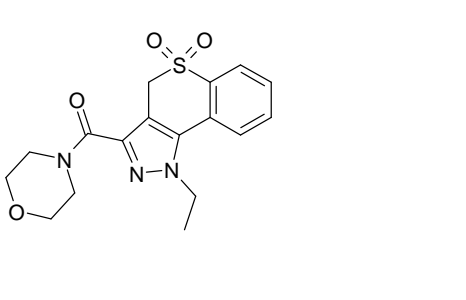
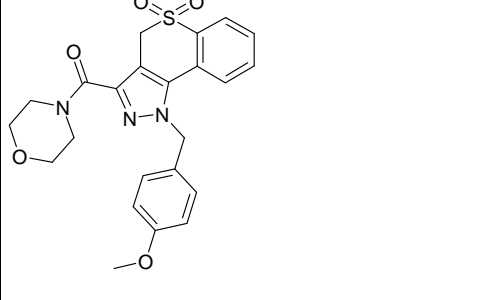
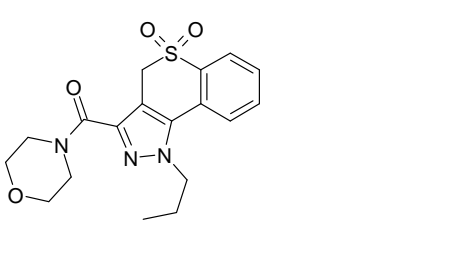
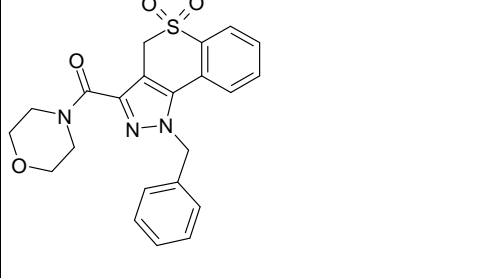
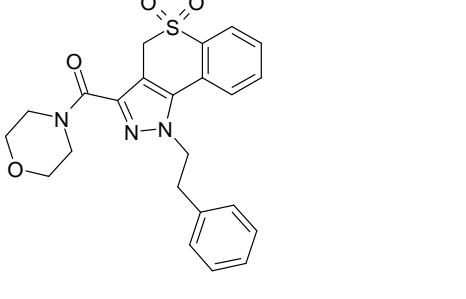
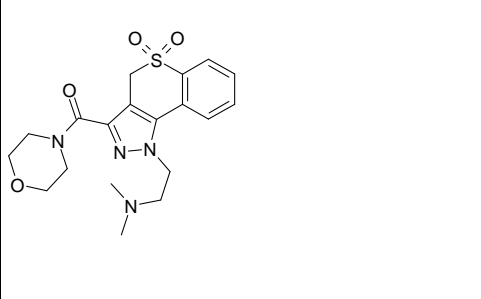
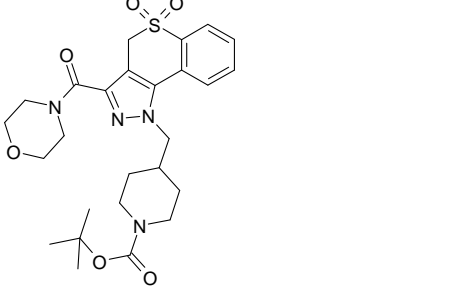
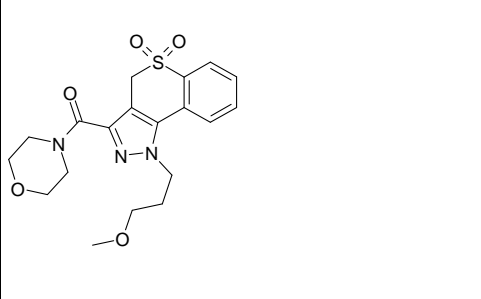
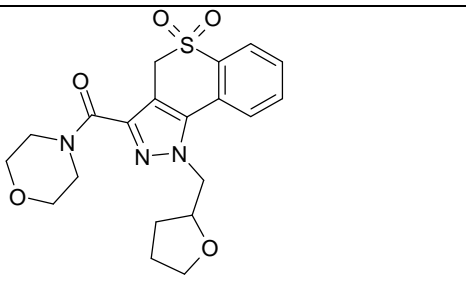
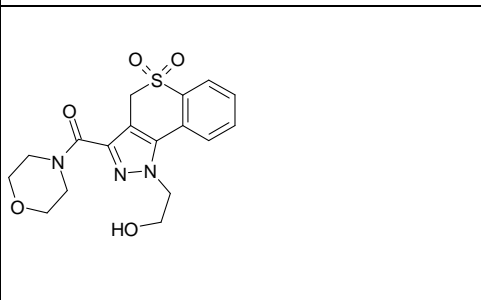
Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas seleccionados entre el siguiente grupo. En la siguiente tabla, en caso de que las estructuras contengan uno o más centros estereogénicos, la respectiva estructura se representa en una configuración absoluta arbitraria. Estas estructuras también incluyen la respectiva estructura con la estereoquímica opuesta y el correspondiente racemato:

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	

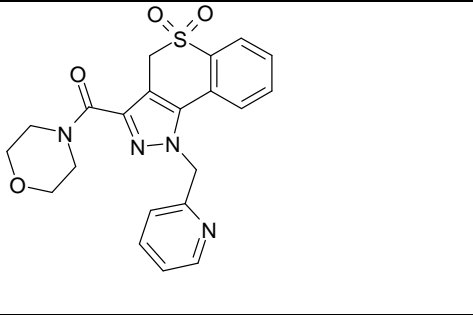
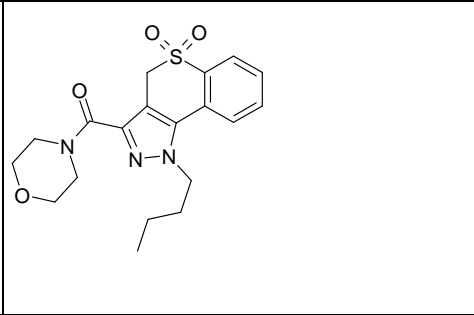
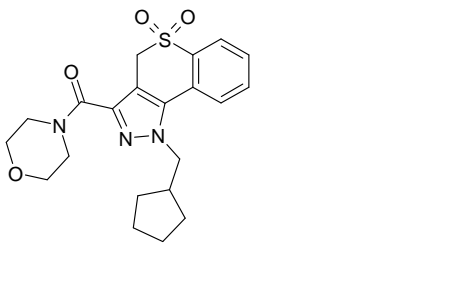
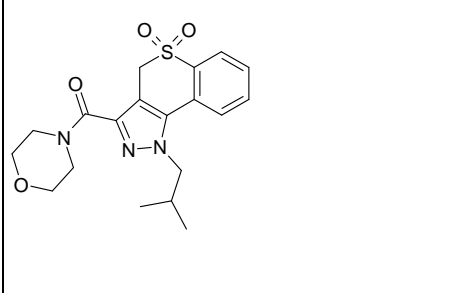
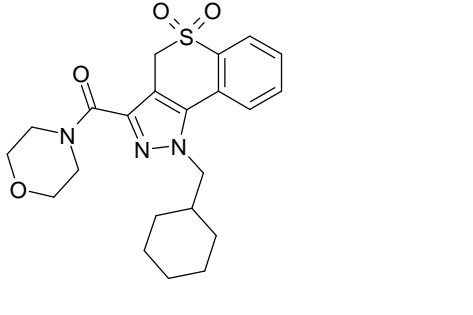
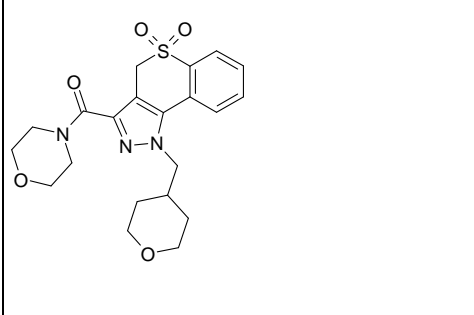
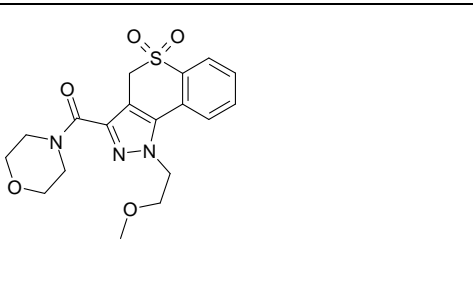
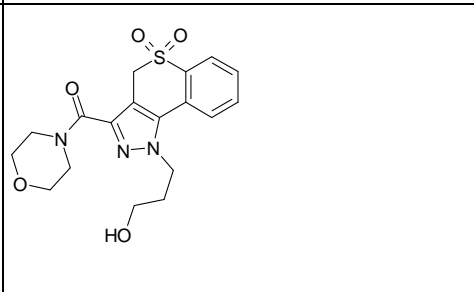
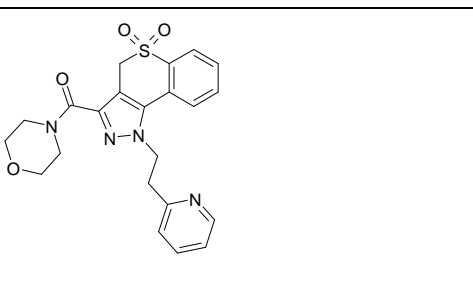
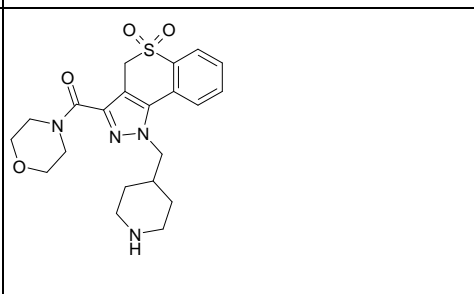
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

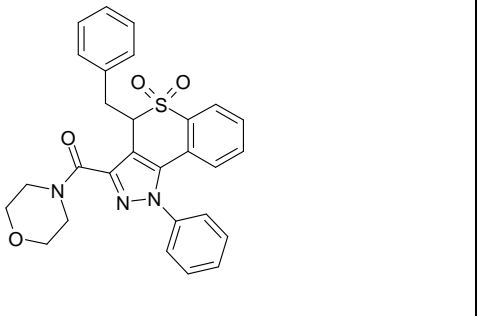
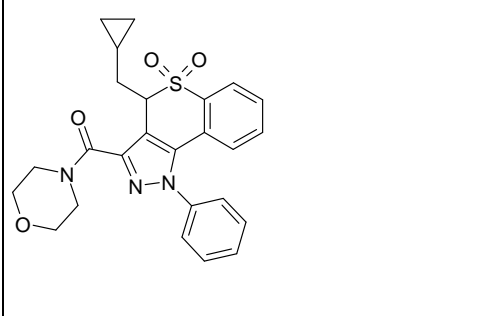
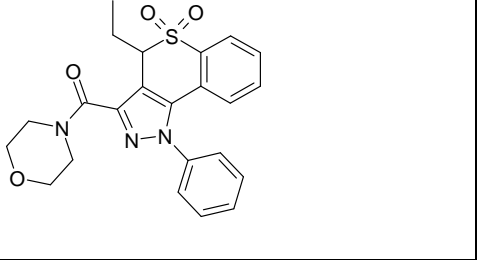
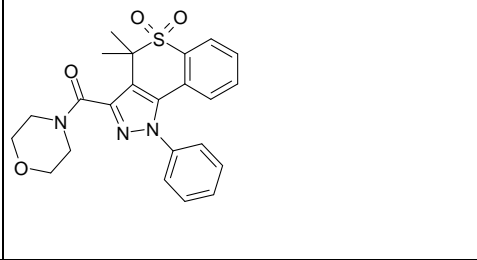
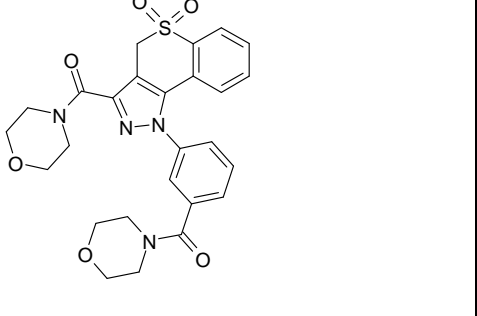
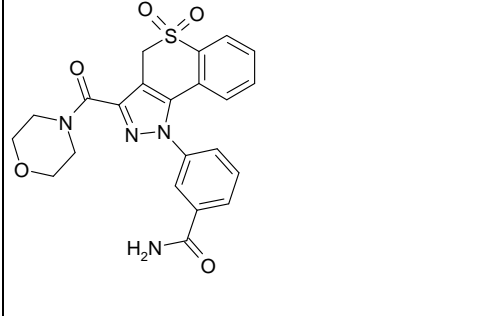
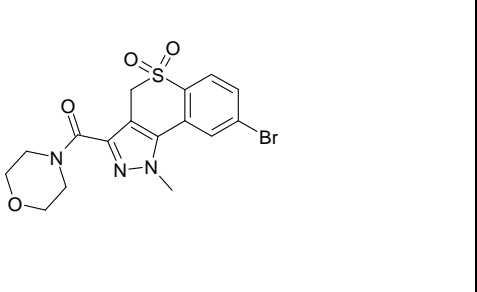
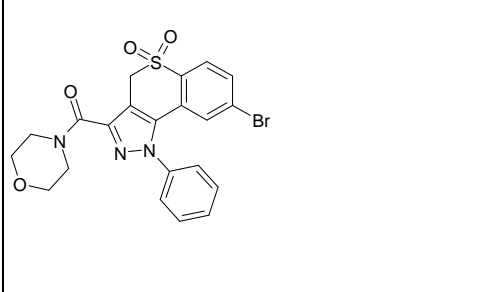
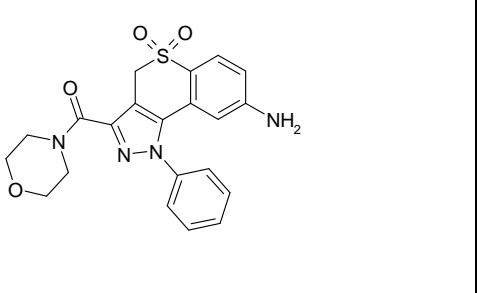
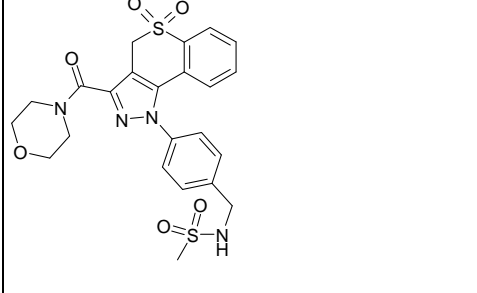
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

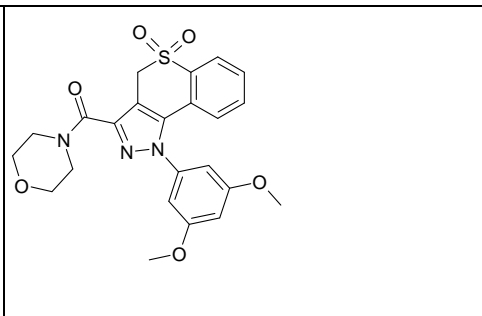
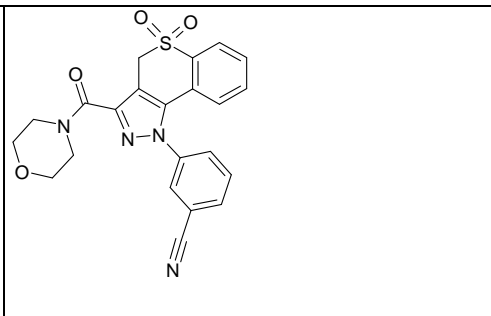
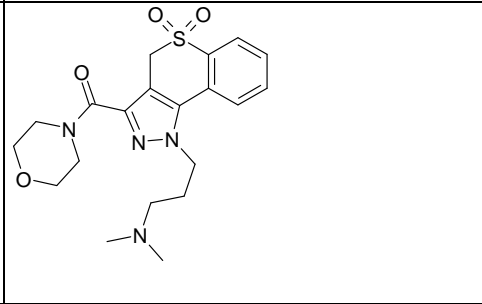
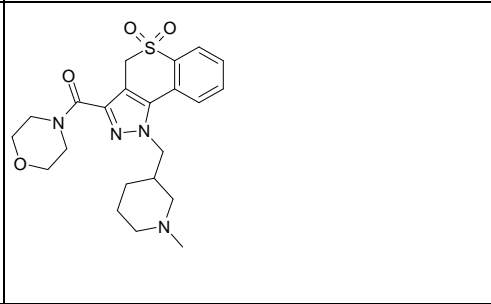
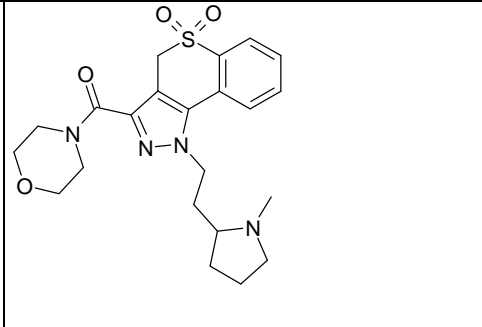
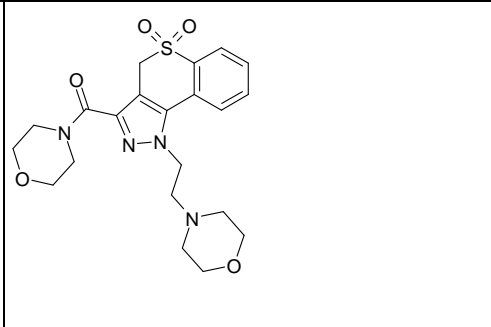
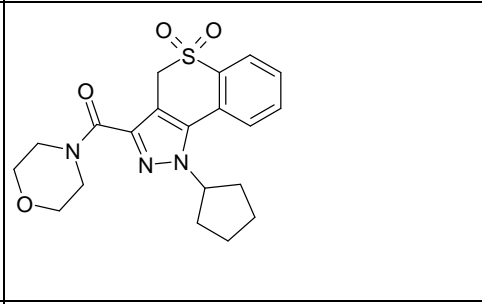
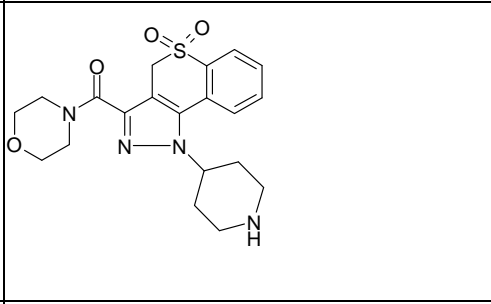
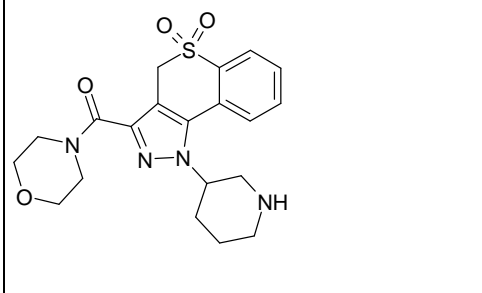
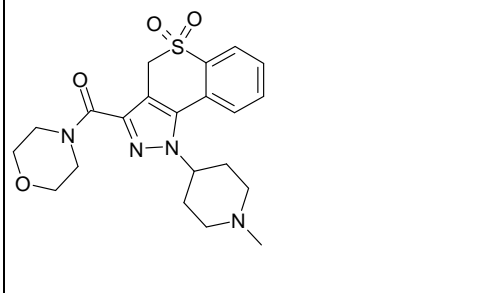
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

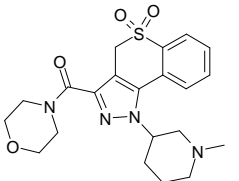
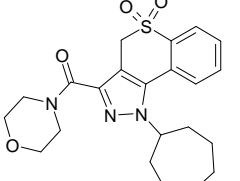
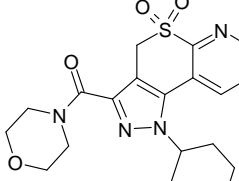
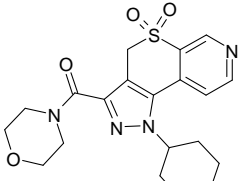
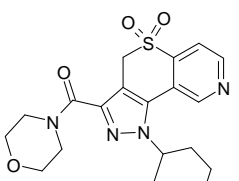
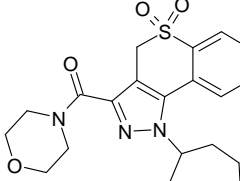
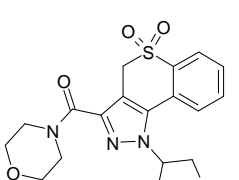
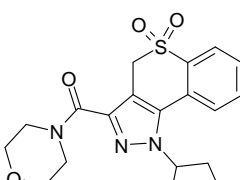
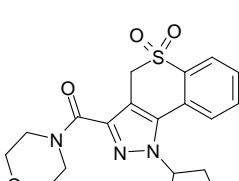
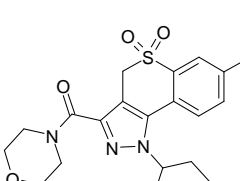
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

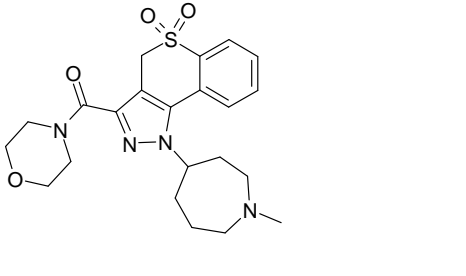
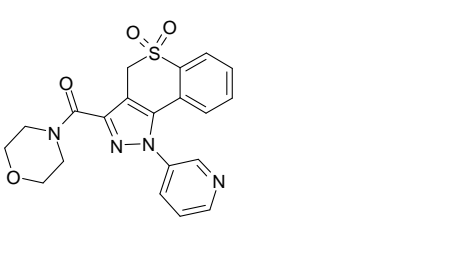
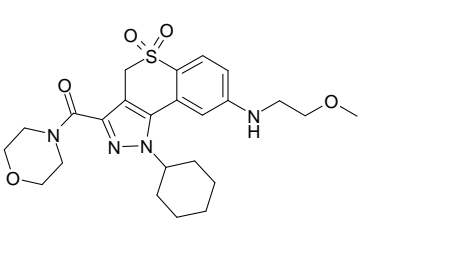
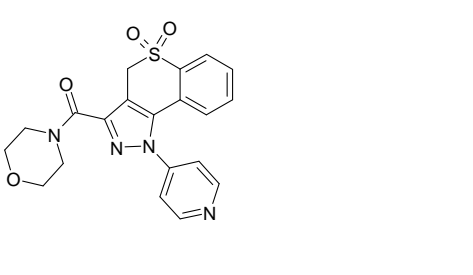
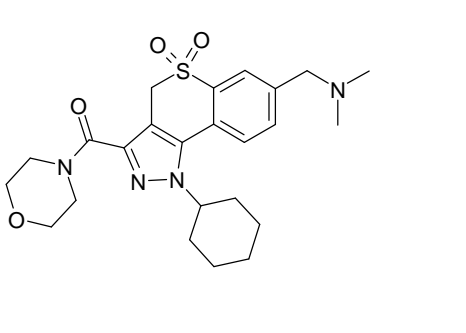
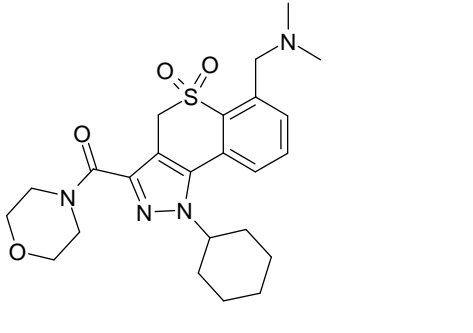
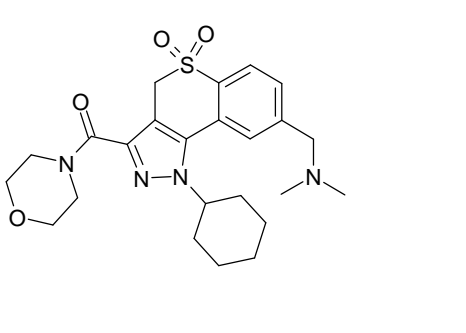
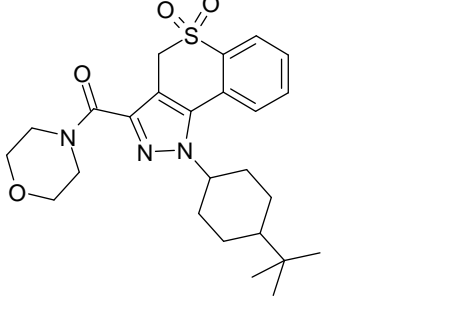
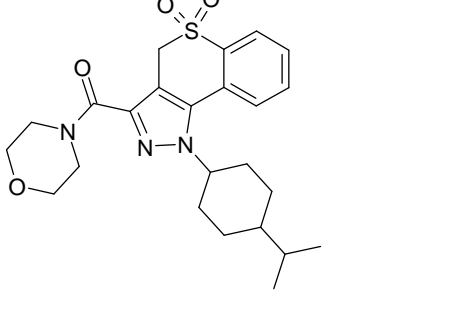
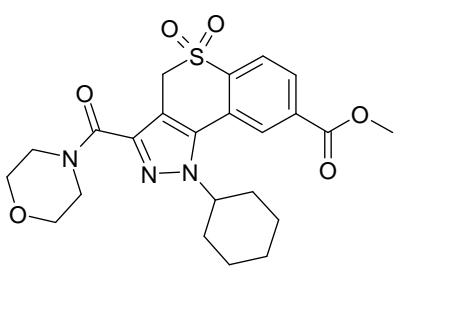


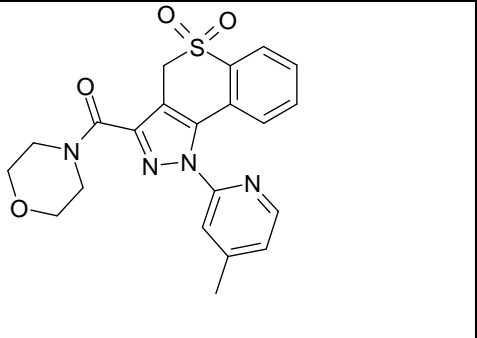
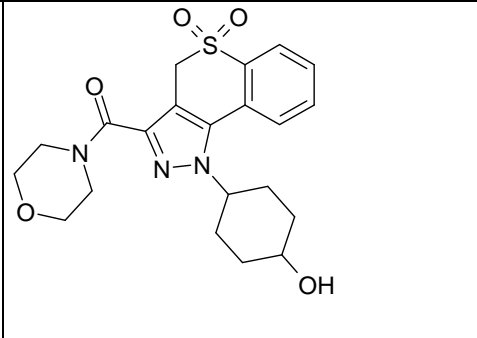
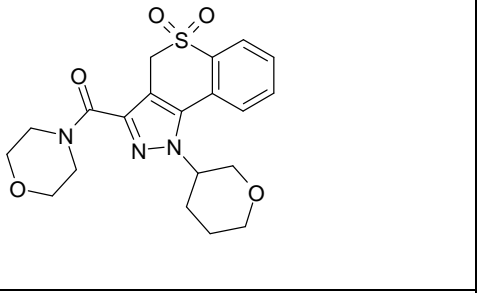
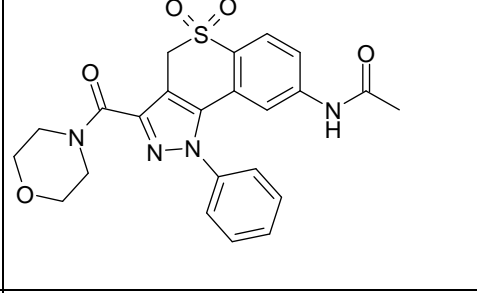
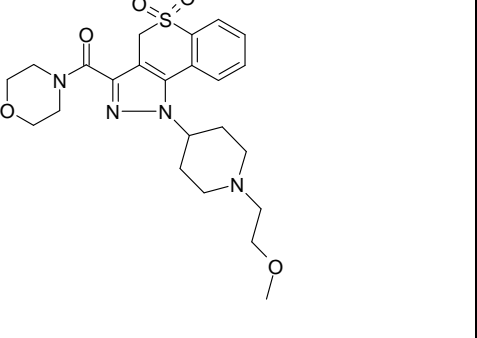
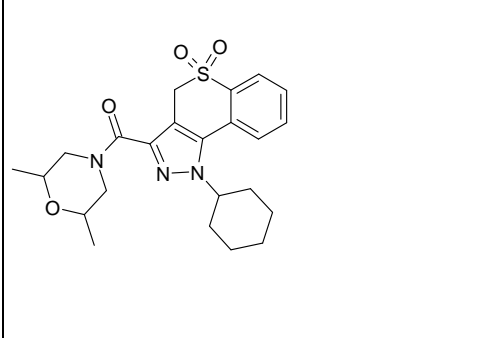
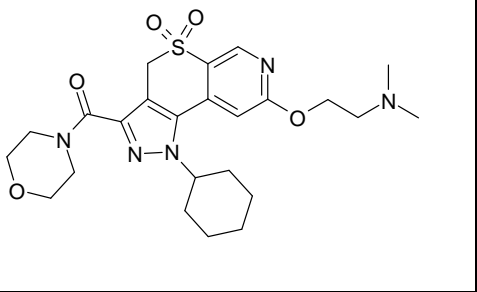
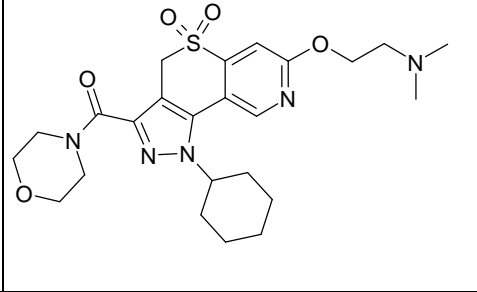
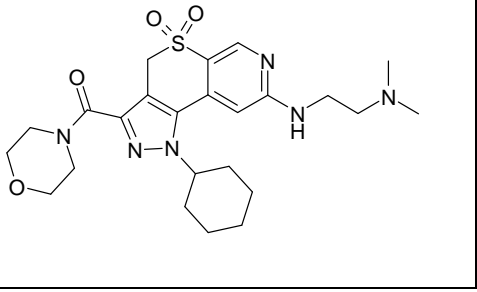
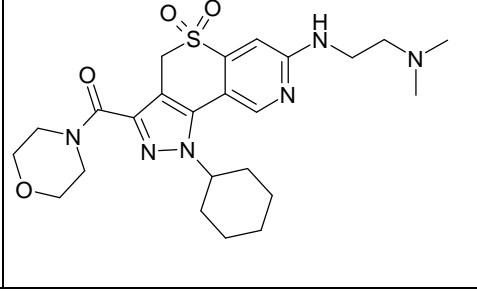
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

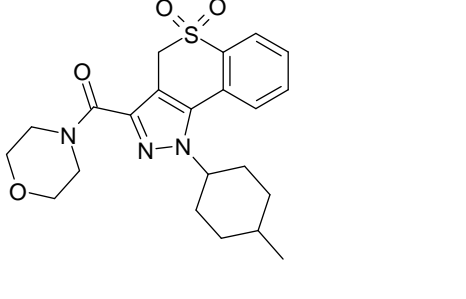
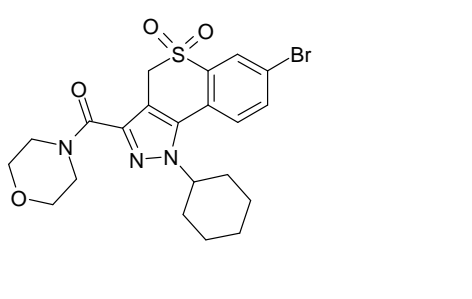
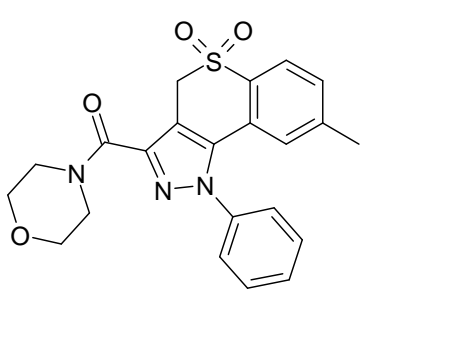
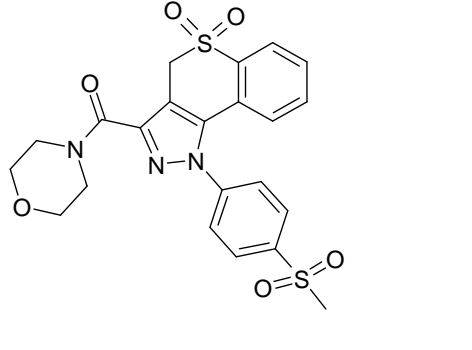
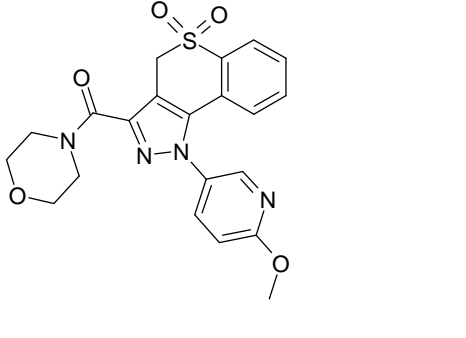
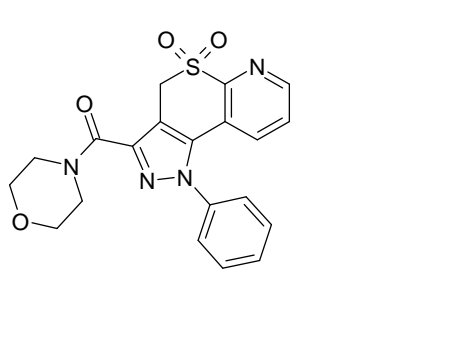
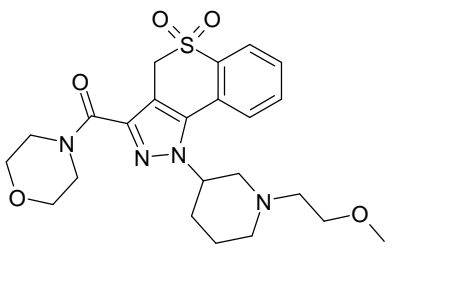
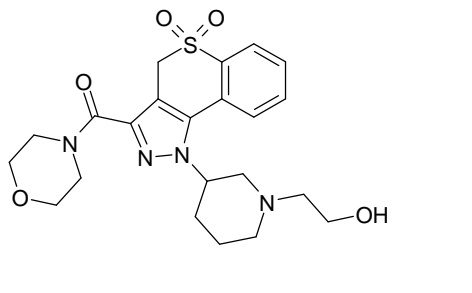
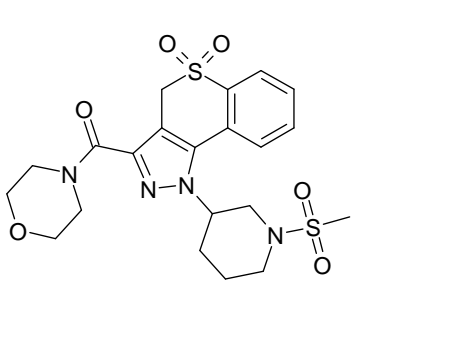
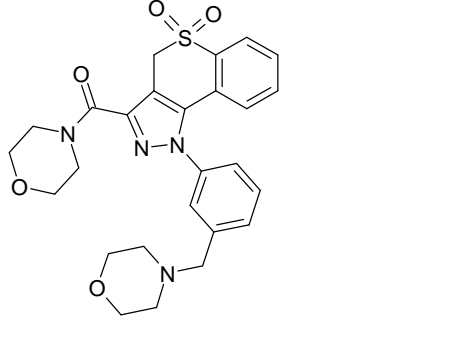
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

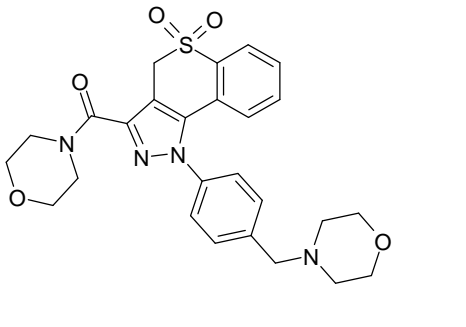
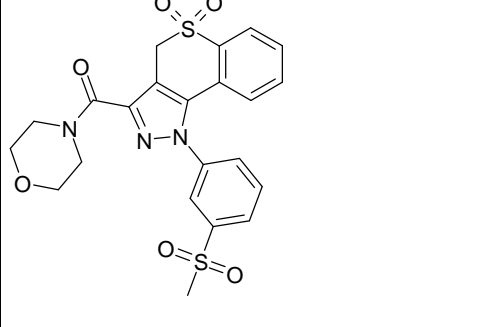
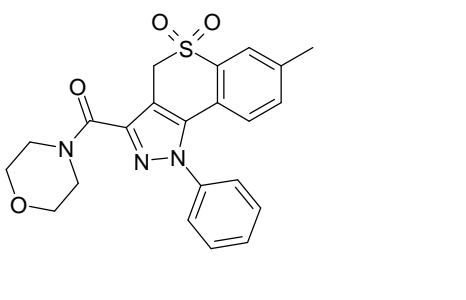
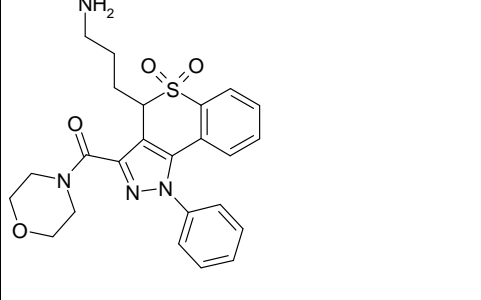
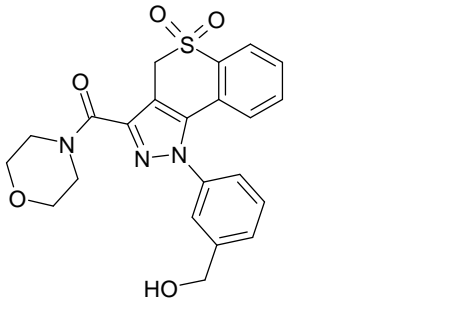
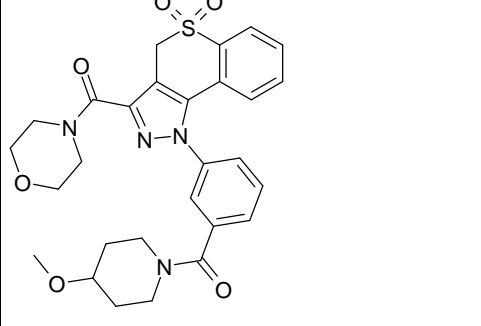
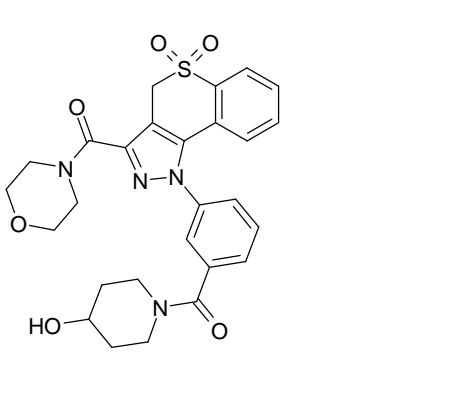
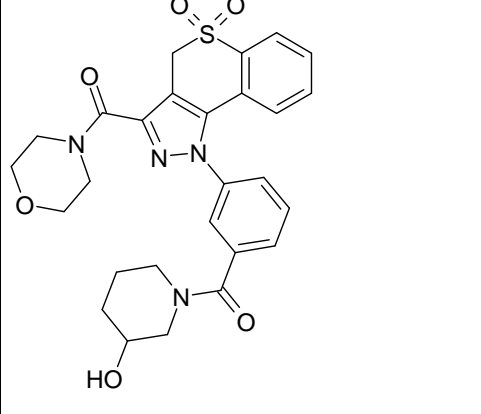
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

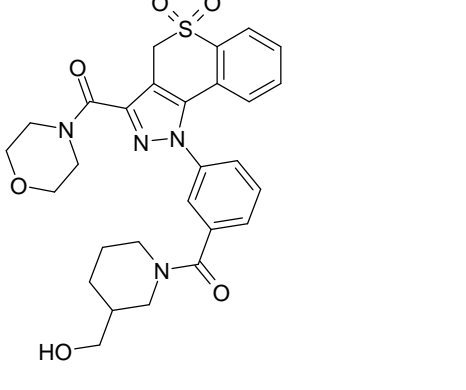
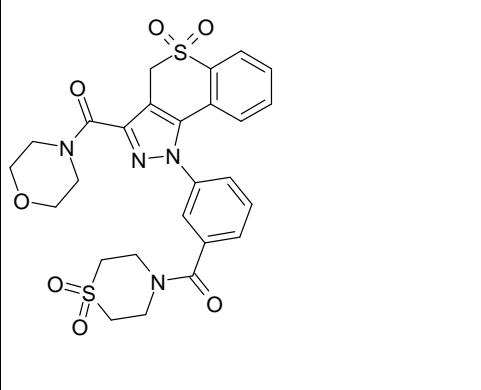
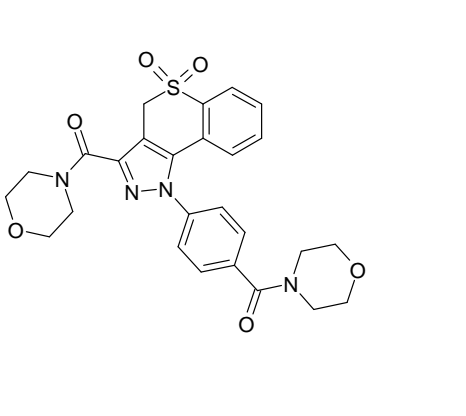
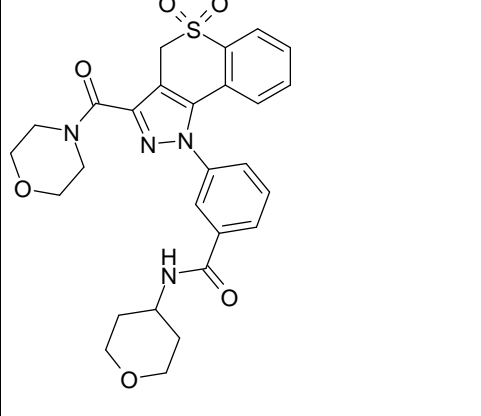
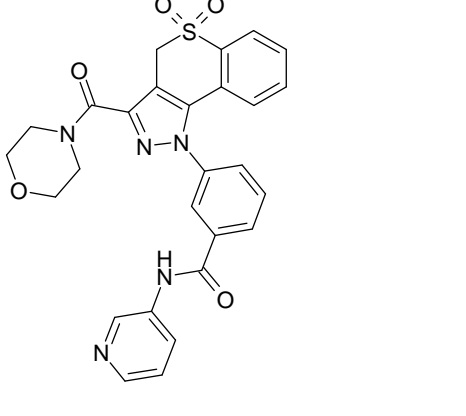
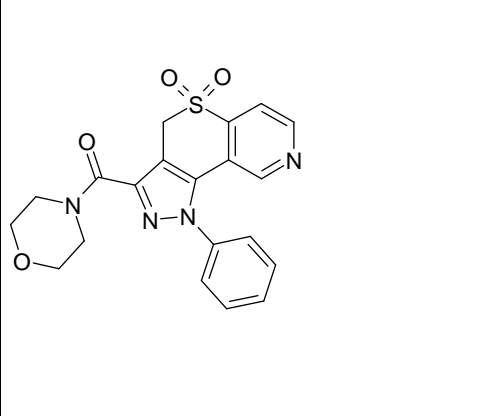
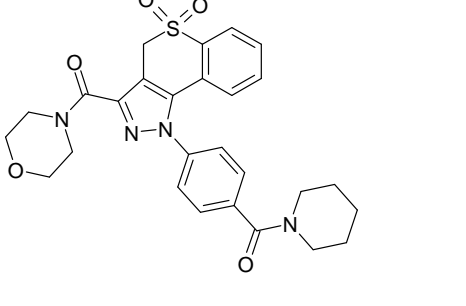
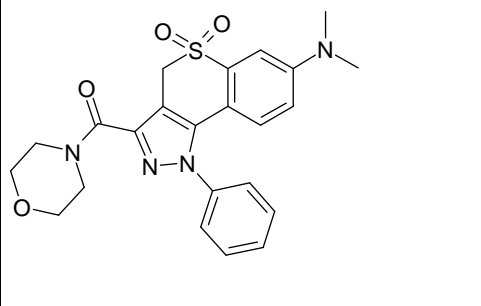
107	<chem>CN(C)CCNc1ccc(cc1)n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>	108	<chem>CN(C)CCOc1ccc(cc1)n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>
109	<chem>CN(C)CCNc1ccncc1n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>	110	<chem>CN(C)CCOc1ccncc1n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>
111	<chem>Cc1nc2c(cc1)sc(=O)(=O)c2Cc3ccccc3C(=O)N4CCOCC4</chem>	112	<chem>COCCOCc1c2c(cc1)sc(=O)(=O)c2Cc3ccccc3C(=O)N4CCOCC4</chem>
113	<chem>COc1ccc(cc1)n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>	114	<chem>C1CCNCC1C(=O)c2ccc(cc2)n3nc4c(cc3)sc(=O)(=O)c4C(=O)N5CCOCC5</chem>
115	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)n2nc3c(cc2)sc(=O)(=O)c3C(=O)N4CCOCC4</chem>	116	<chem>C1CCNCC1C(=O)c2ccc(cc2)n3nc4c(cc3)sc(=O)(=O)c4C(=O)N5CCOCC5</chem>

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

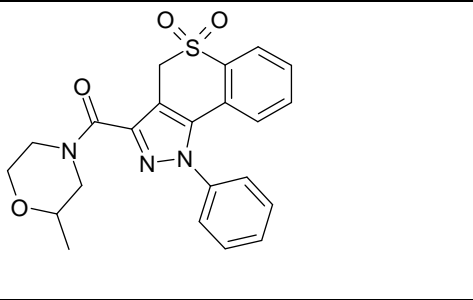
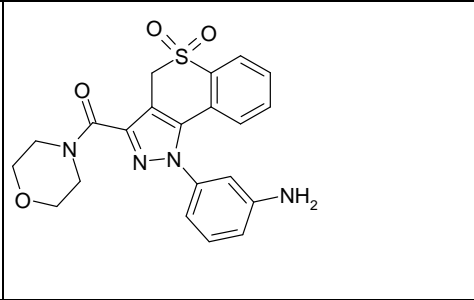
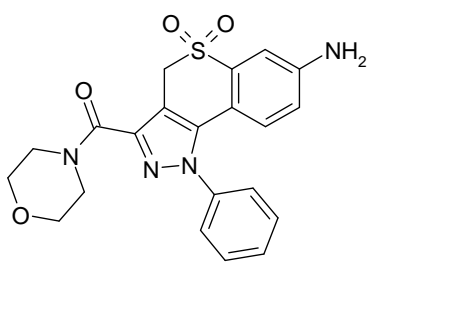
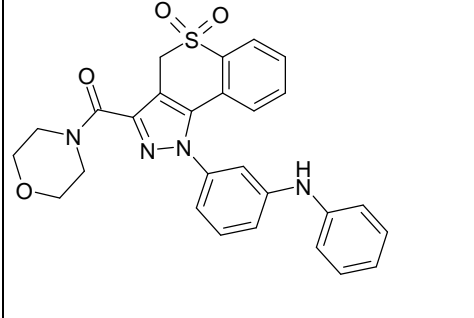
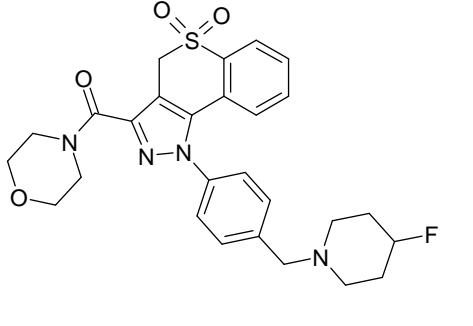
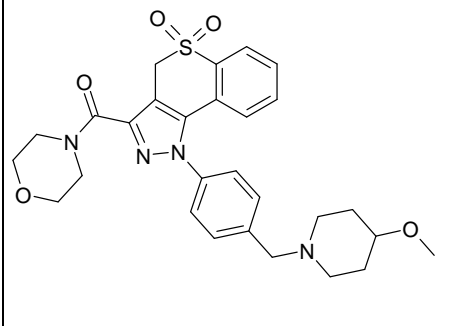
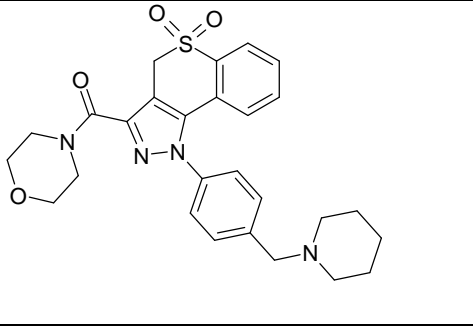
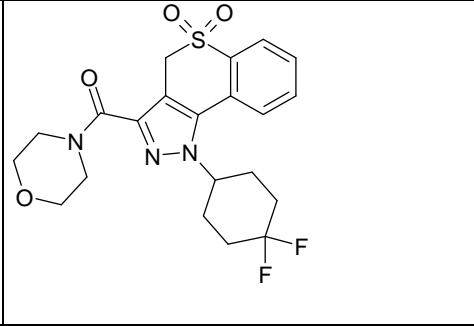
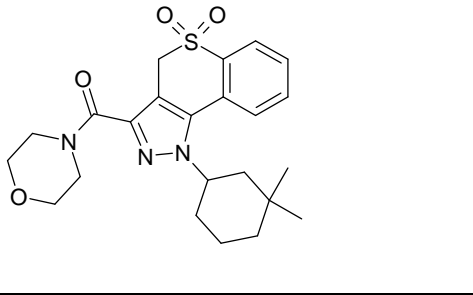
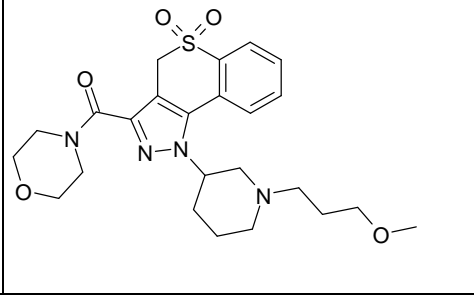


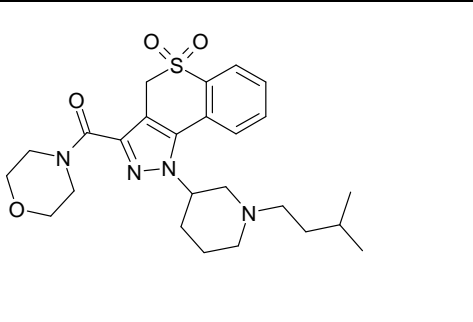
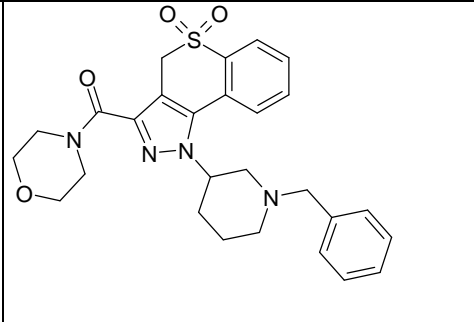
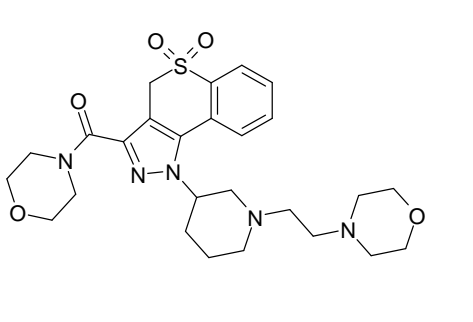
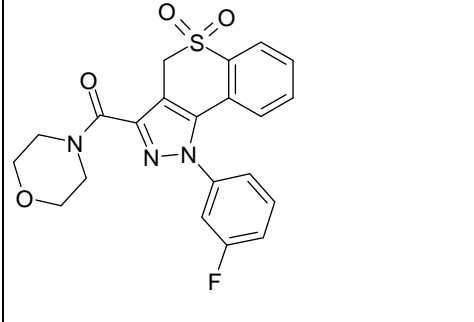
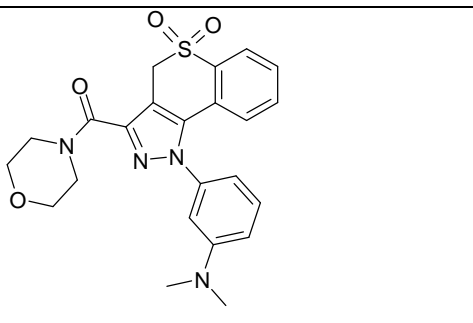
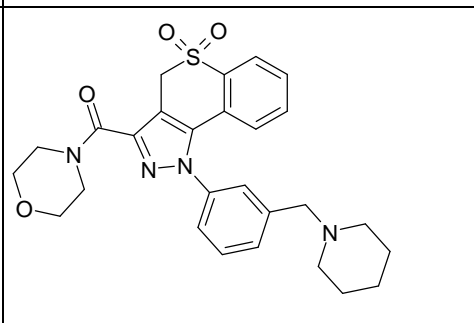
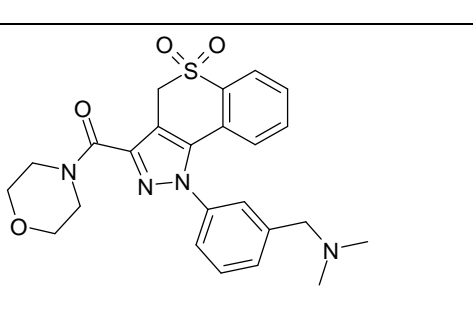
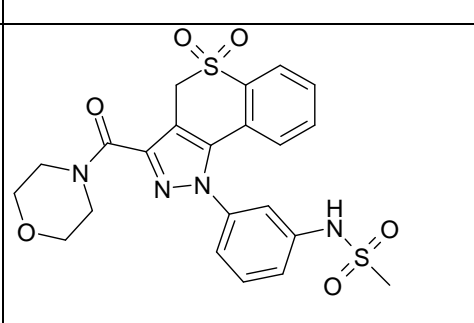
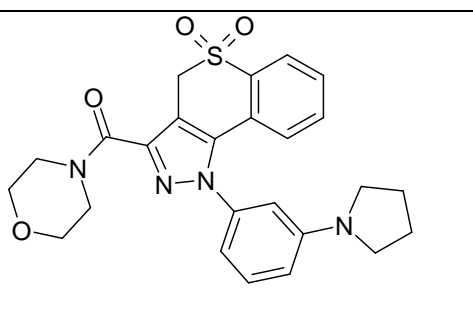
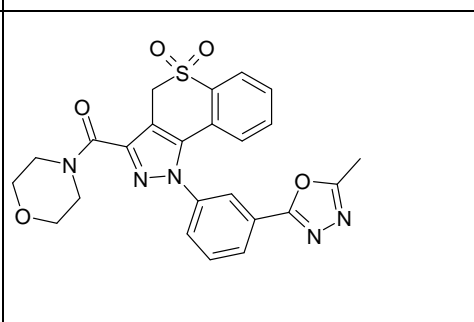
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

145	 <chem>OCC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>	146	 <chem>O=S1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>
147	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>	148	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>
149	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>	150	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>
151	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>	152	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C2=NC3C(S(=O)(=O)c4ccccc43)C(=O)N2C5COCCO5</chem>

153	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>	154	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>
155	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>	156	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>
157	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>	158	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>
159	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>	160	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>
161	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>	162	<chem>COc1ccc(cc1)n2c3ccccc3sc2C(=O)N4CCOCC4</chem>

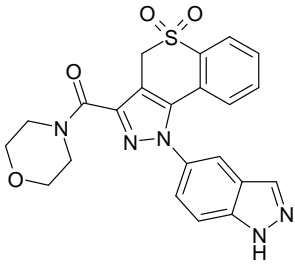
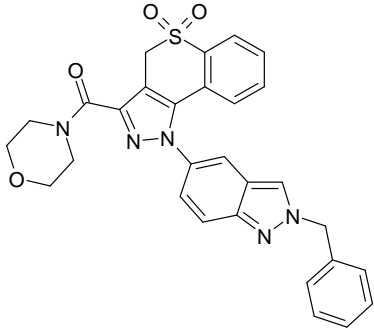
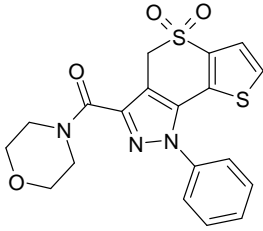
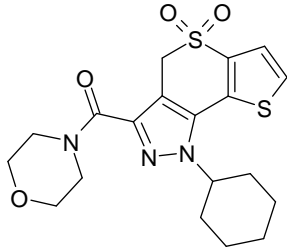
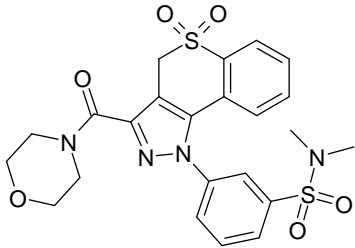
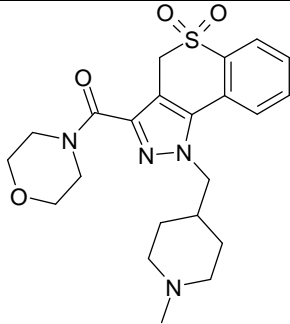
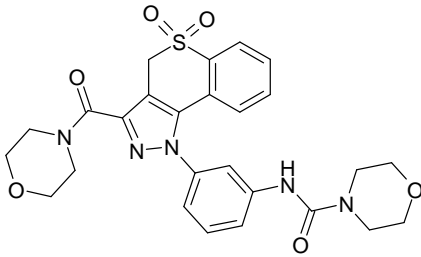
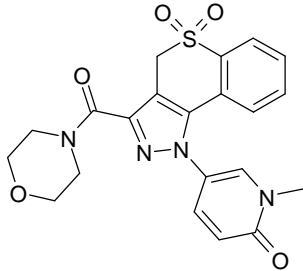
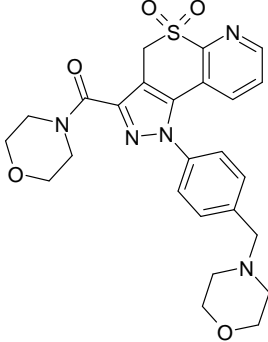
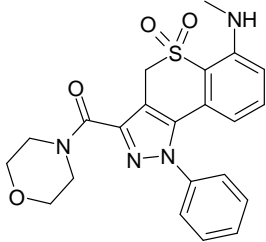
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

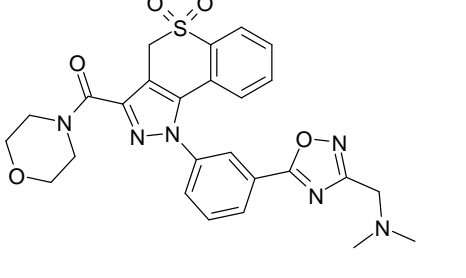
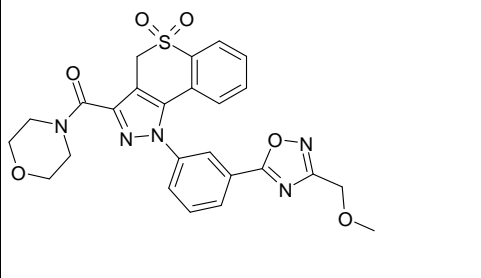
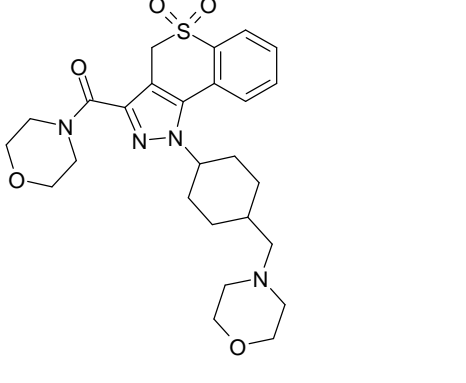
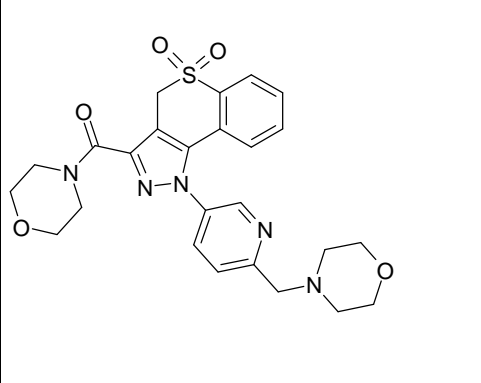
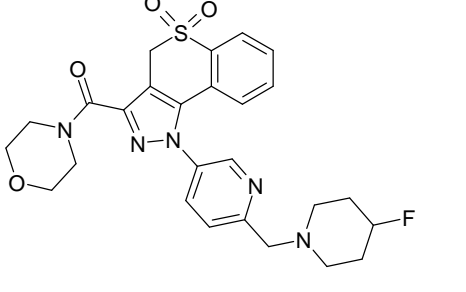
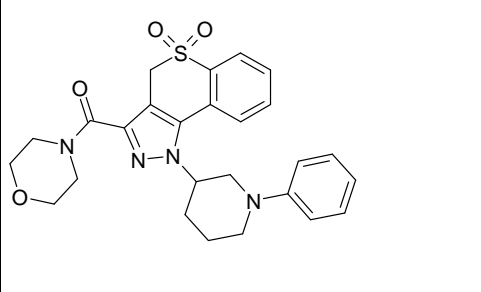
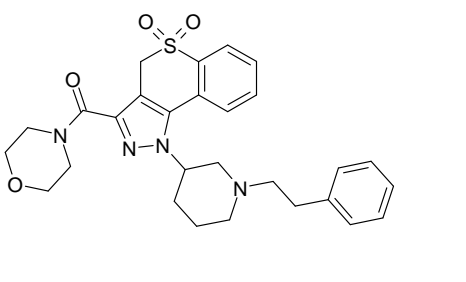
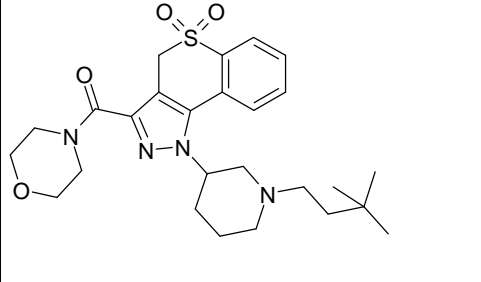
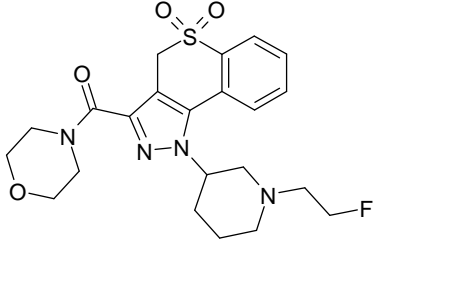
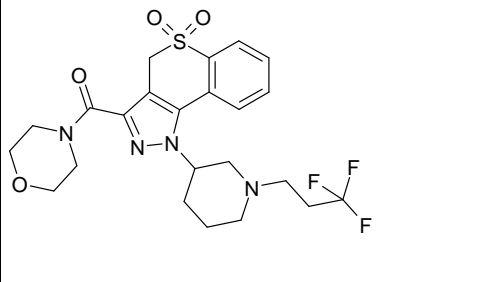
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

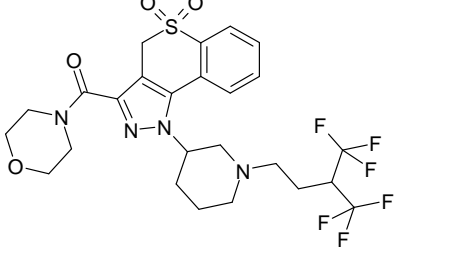
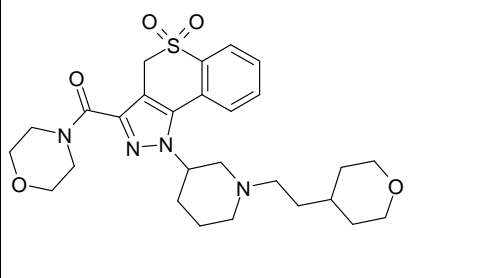
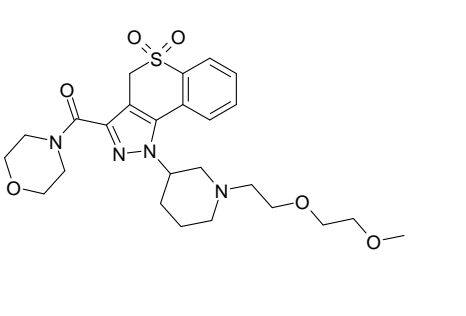
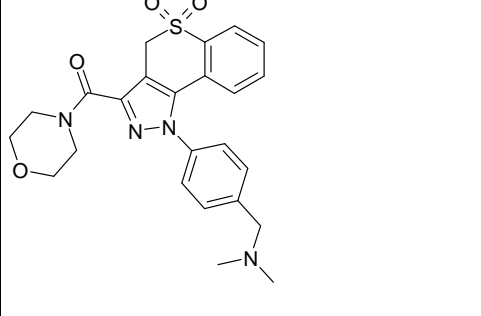
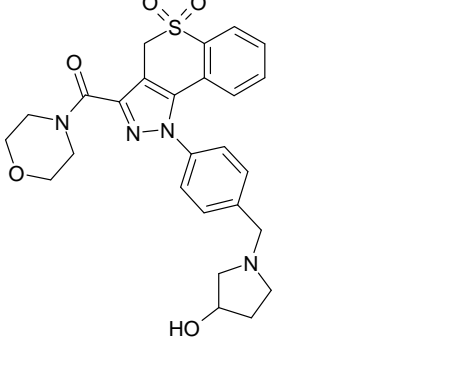
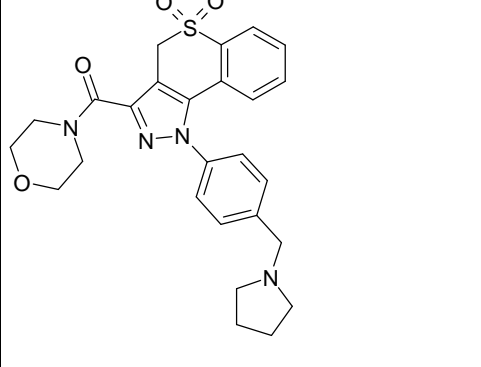
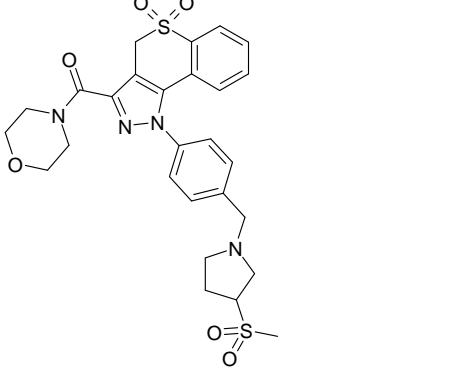
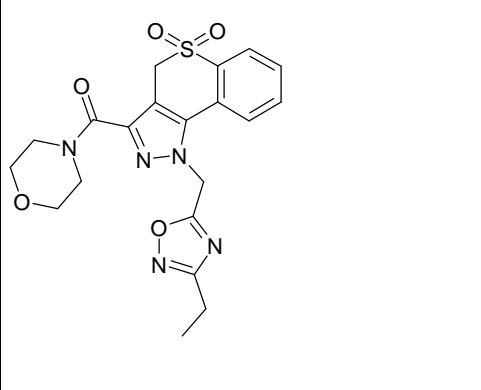
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

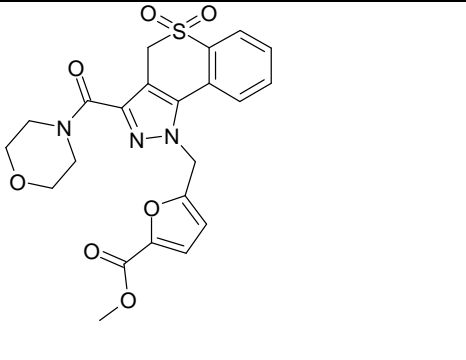
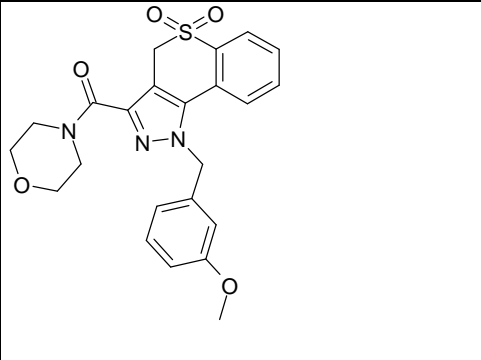
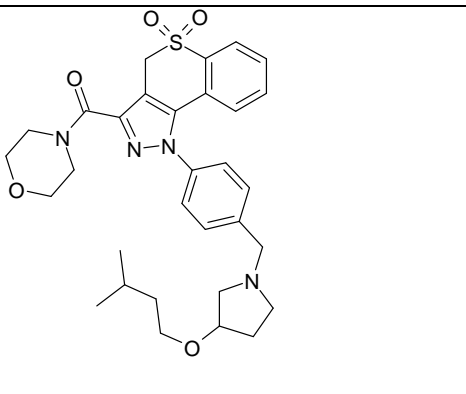
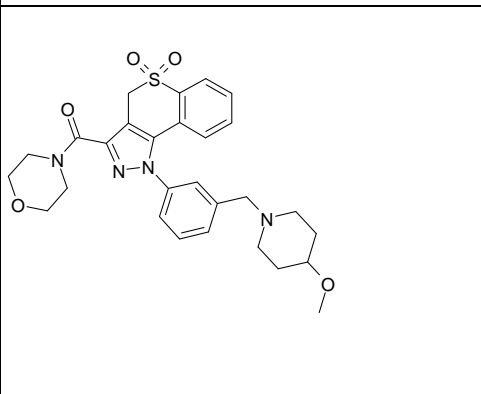
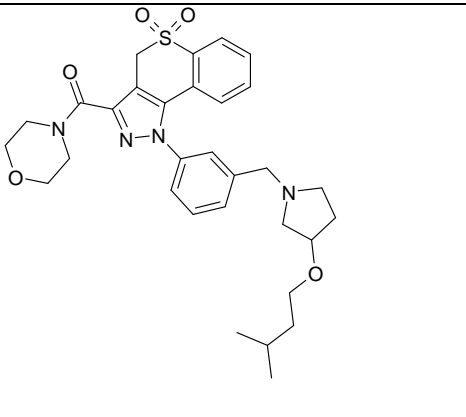
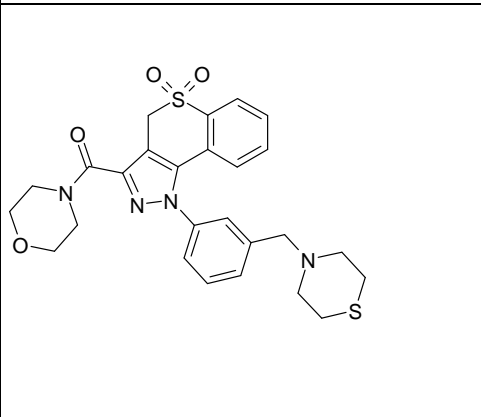
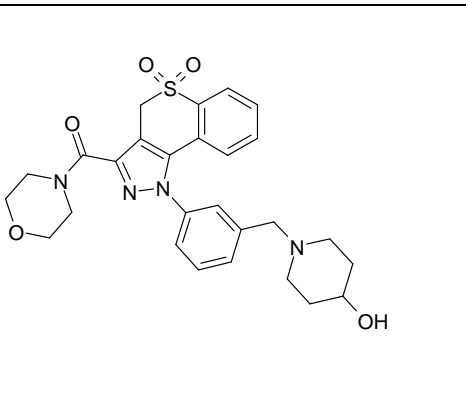
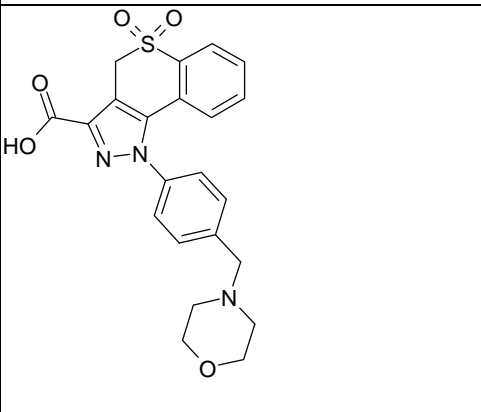
193	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4CCCCC4</chem>	194	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4CCOCC4</chem>
195	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4S</chem>	196	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4C5=CC=NC=C5</chem>
197	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4C5=CC=CO5</chem>	198	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4C5=CC=NC=C5</chem>
199	<chem>CC1=CN=C(N1)C2=CC=C(C=C2)N=N3C(=O)N(CCO)C3=CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)4</chem>	200	<chem>C1=CN=C(N1)C2=CC=C(C=C2)N=N3C(=O)N(CCO)C3=CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)4</chem>
201	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4S</chem>	202	<chem>C1CCN(C1)C(=O)C2=C(C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C2)N=N4C=CC=C4</chem>

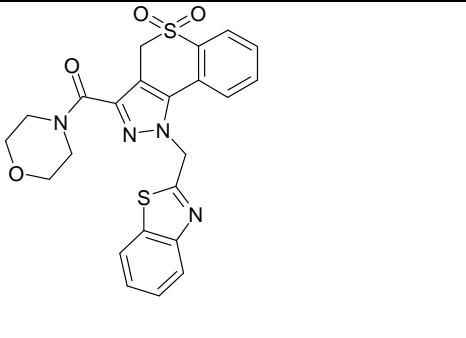
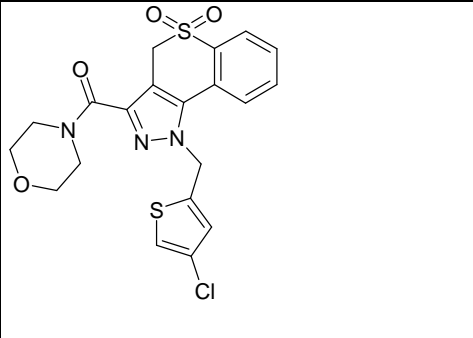
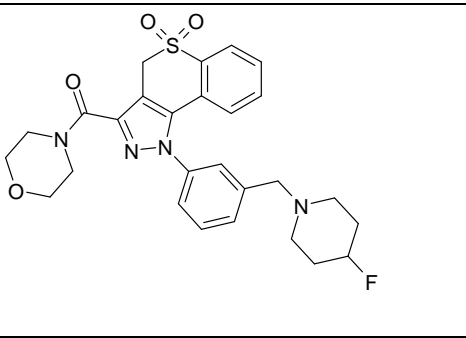
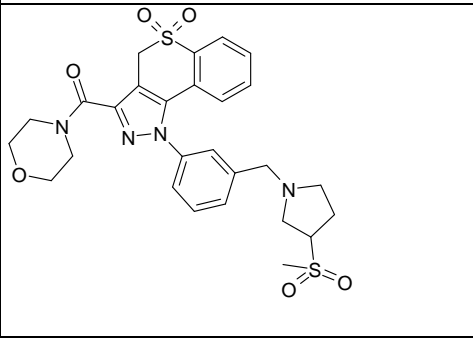
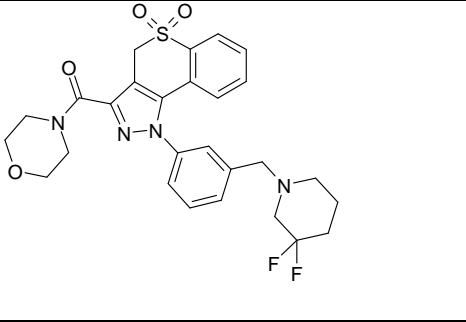
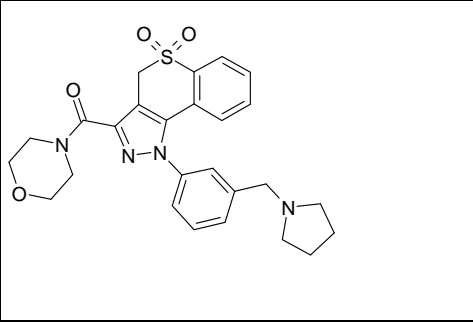
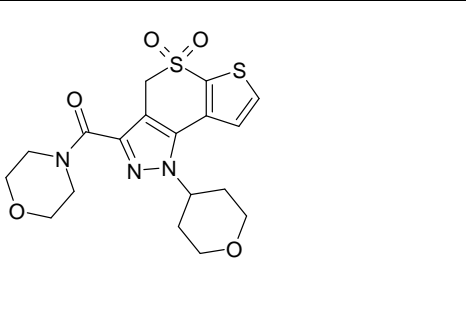
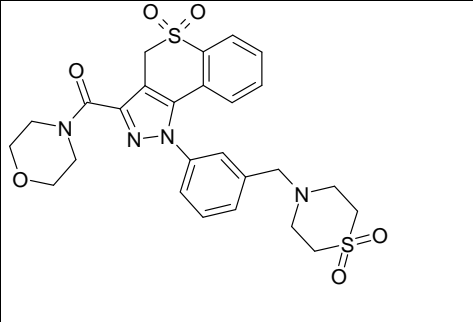
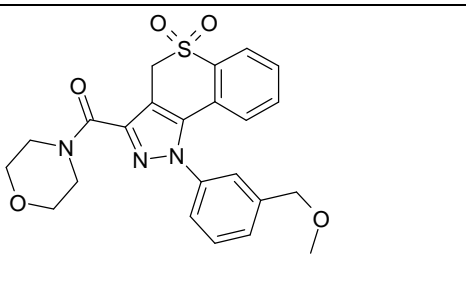
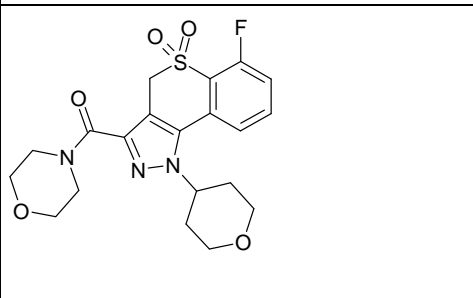


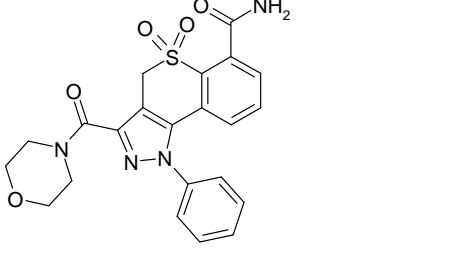
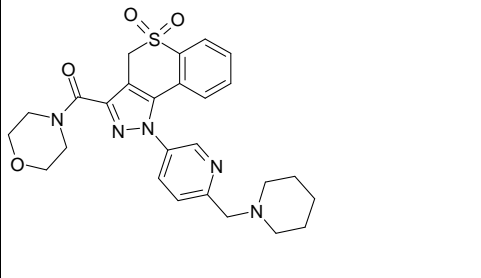
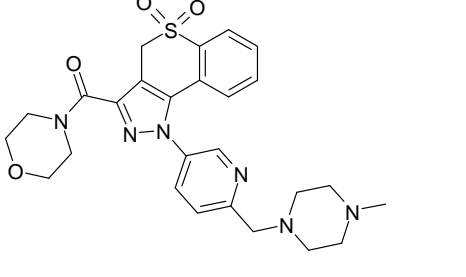
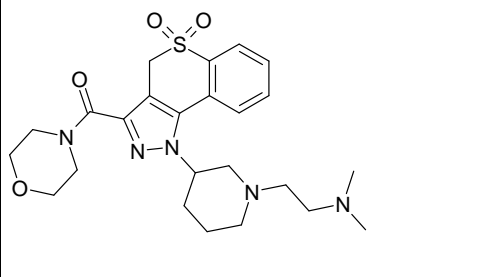
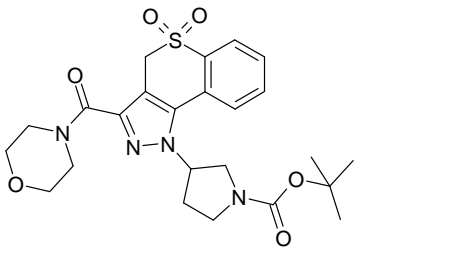
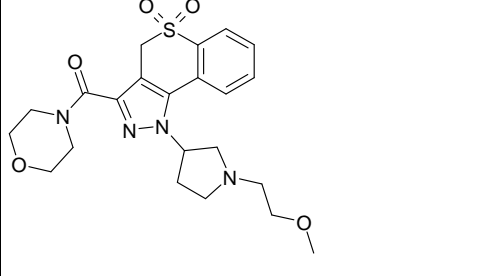
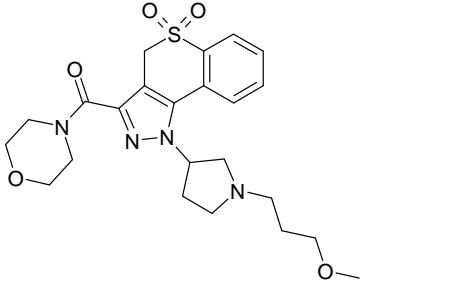
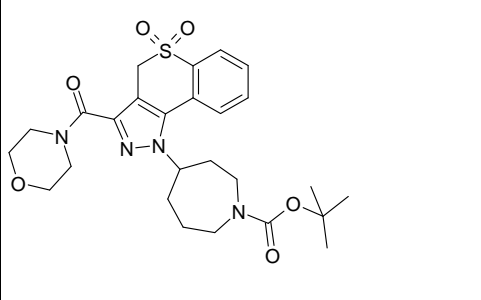
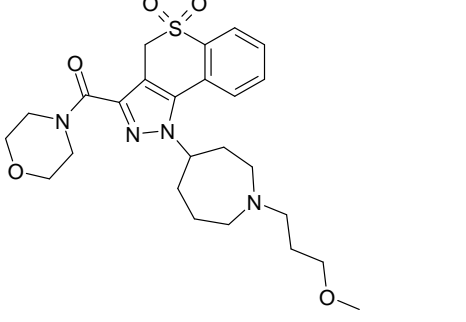
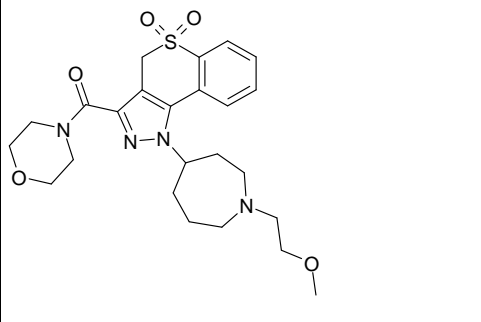
<p>203</p>		<p>204</p>	
<p>205</p>		<p>206</p>	
<p>207</p>		<p>208</p>	
<p>209</p>		<p>210</p>	
<p>211</p>		<p>212</p>	

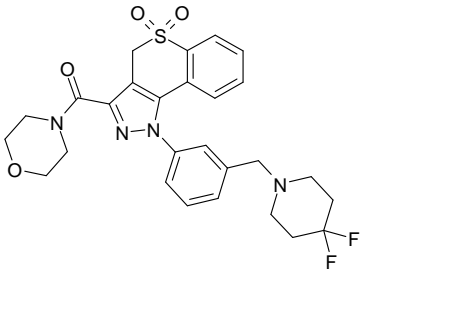
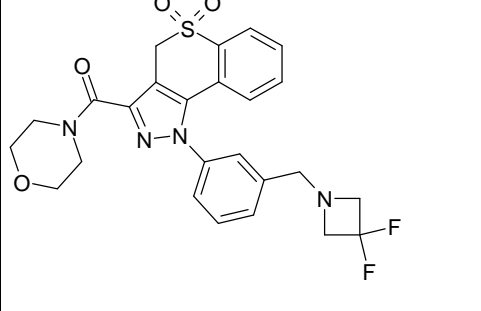
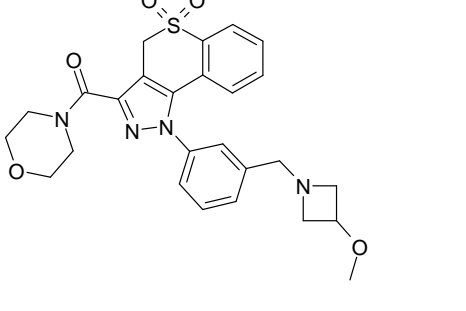
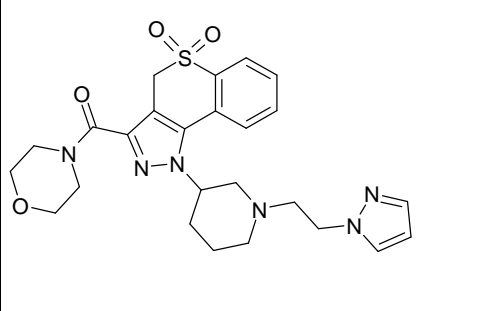
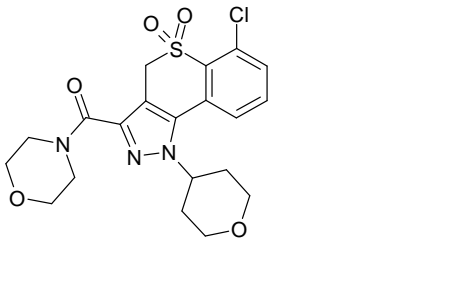
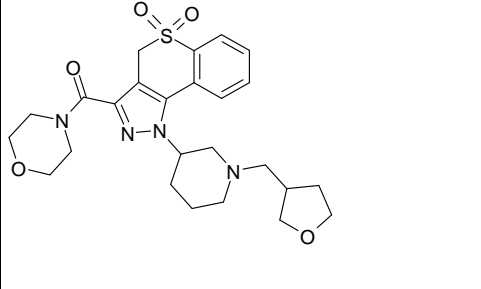
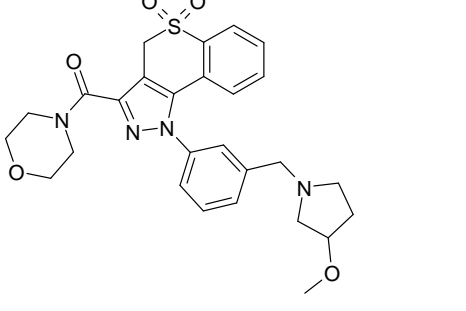
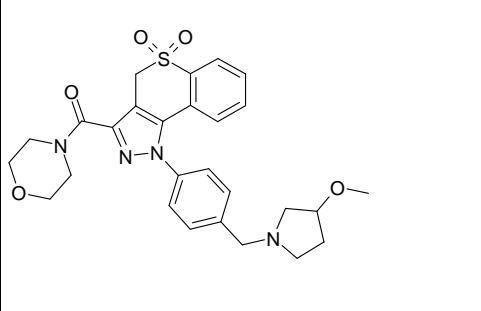
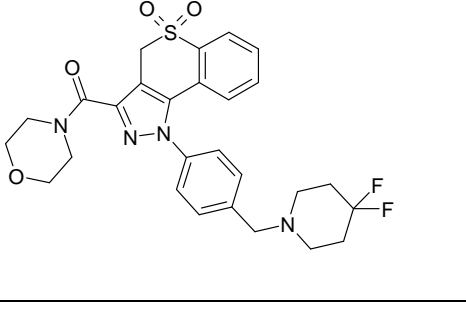
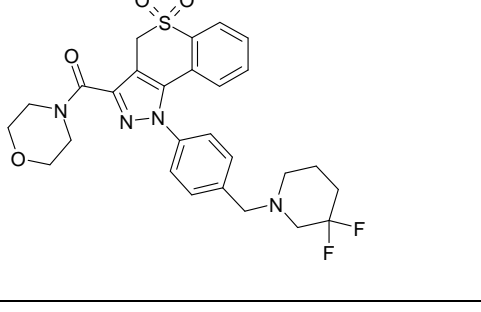
213	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)C(=O)N3CCOCC3S(=O)(=O)C4=CC=CC=C24</chem>	214	 <chem>COC1=NC2=C(N1)C(=O)N3CCOCC3S(=O)(=O)C4=CC=CC=C24</chem>
215	 <chem>C1CCN(C1)CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>	216	 <chem>C1CCN(C1)CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>
217	 <chem>Fc1ccn(C1)CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>	218	 <chem>c1ccc(N1)CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>
219	 <chem>c1ccc(CN1)CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>	220	 <chem>CC(C)(C)CN1CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>
221	 <chem>FCCN1CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>	222	 <chem>FC(F)(F)CCN1CC2=NC3=C(N2)C(=O)N4CCOCC4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C35</chem>

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

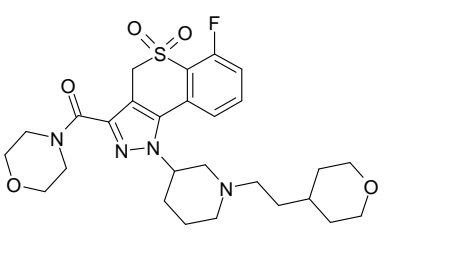
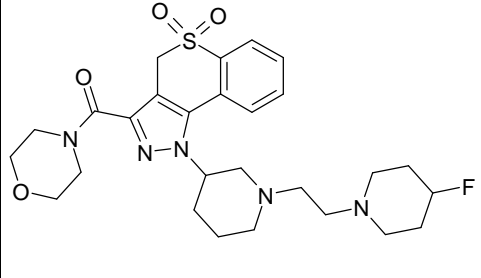
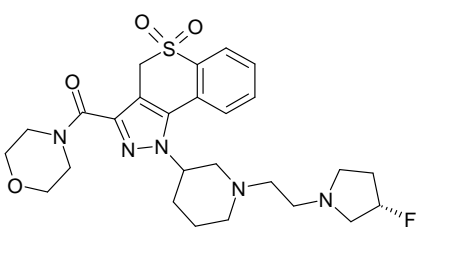
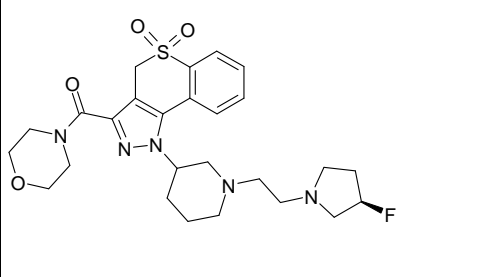
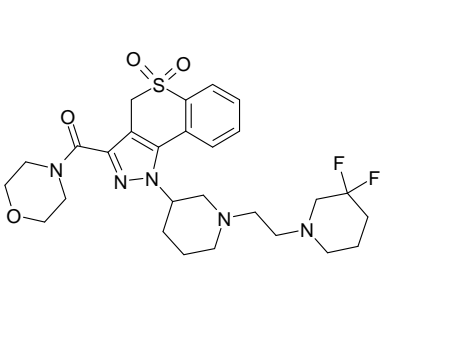
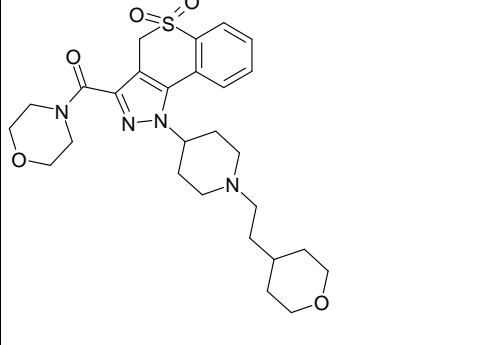
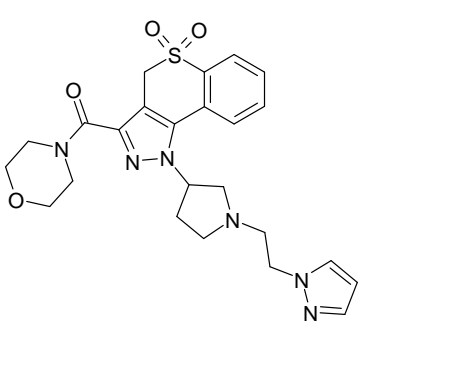
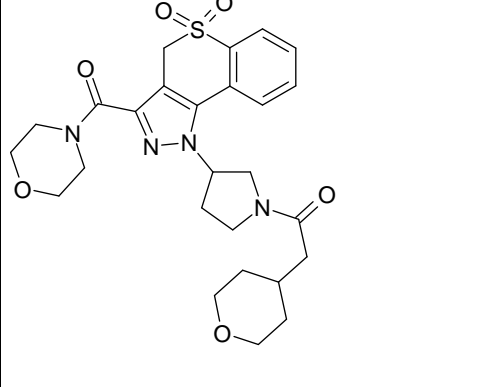
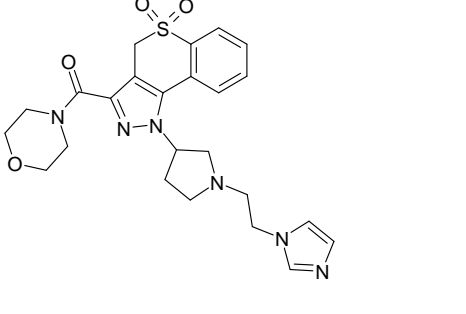
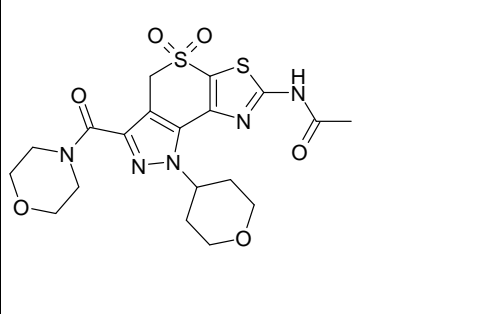
239		240	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	

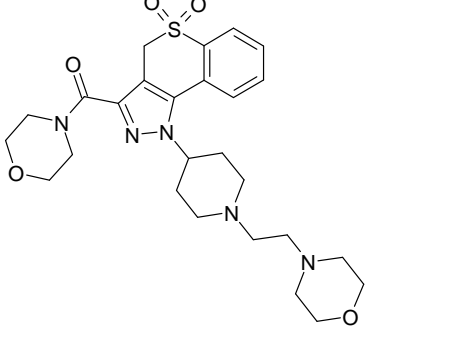
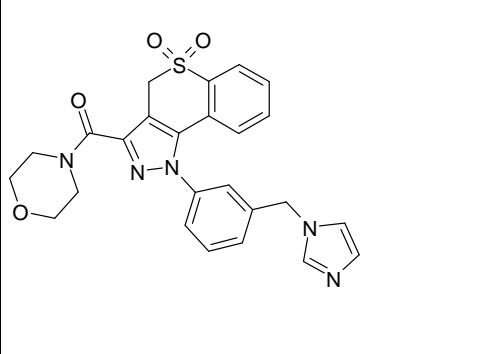
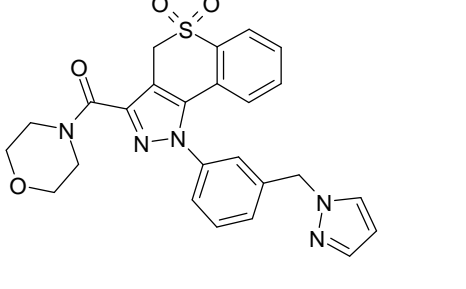
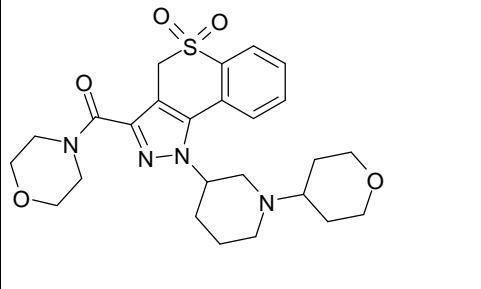
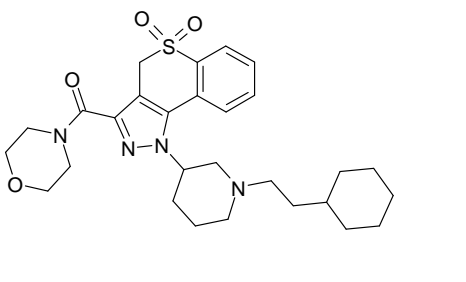
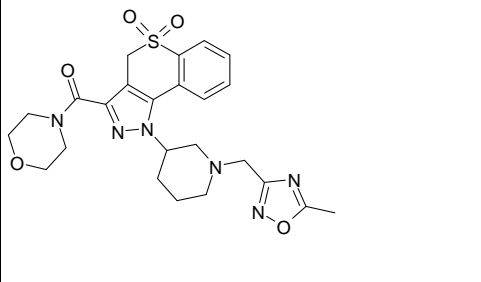
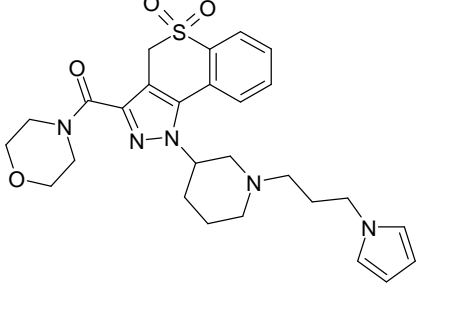
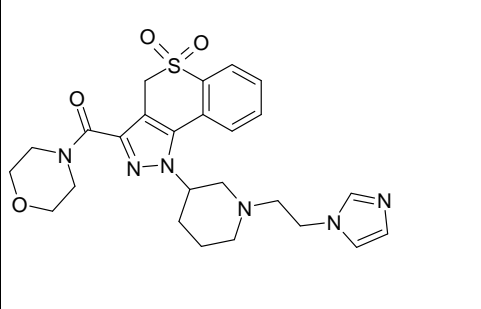
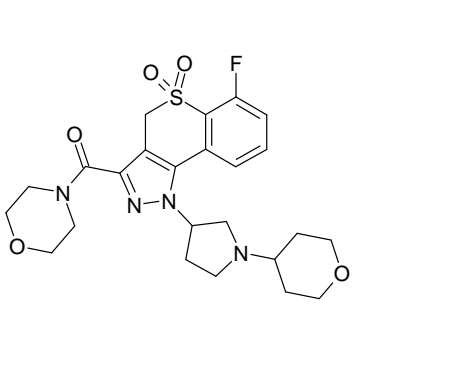
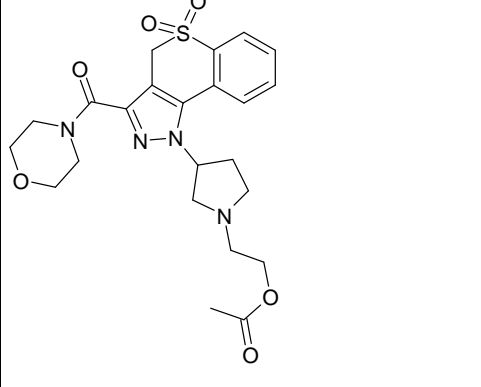
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	

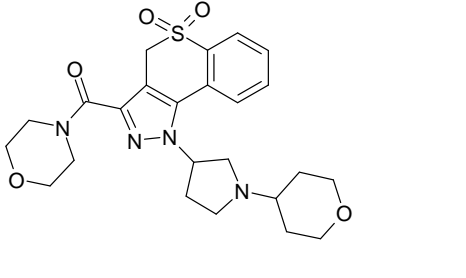
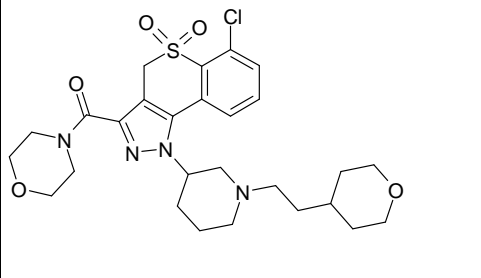
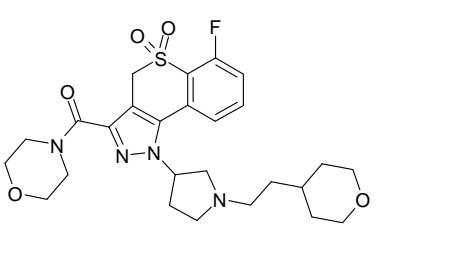
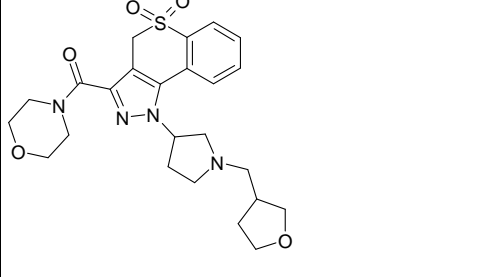
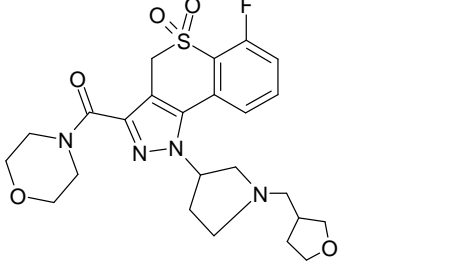
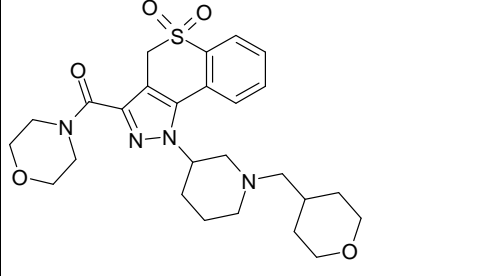
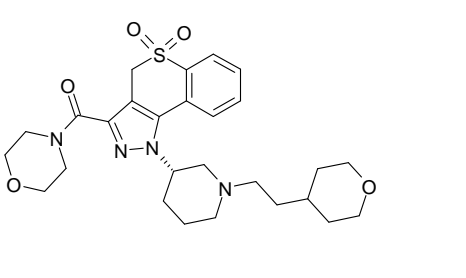
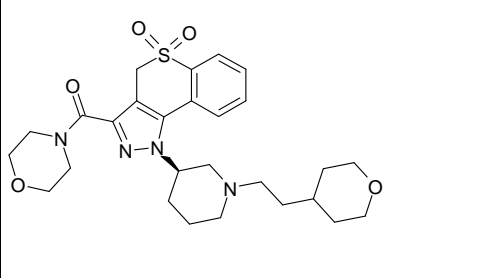
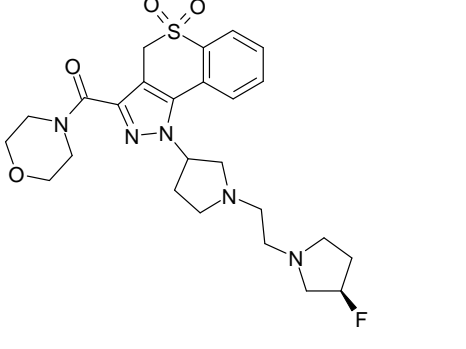
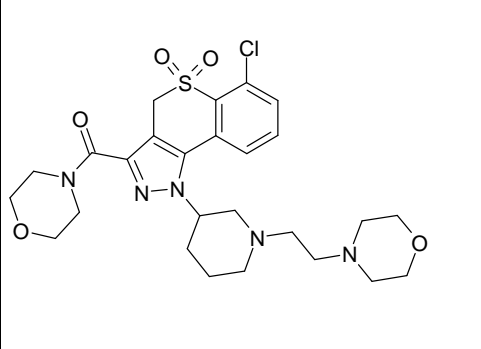
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	

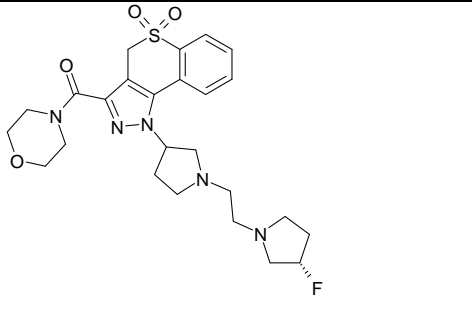
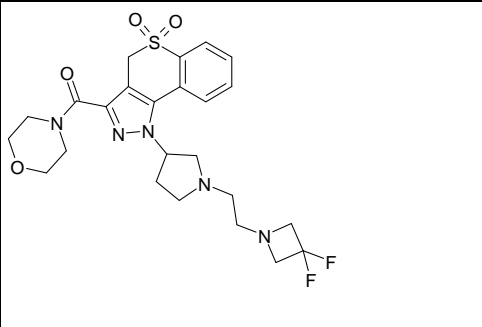
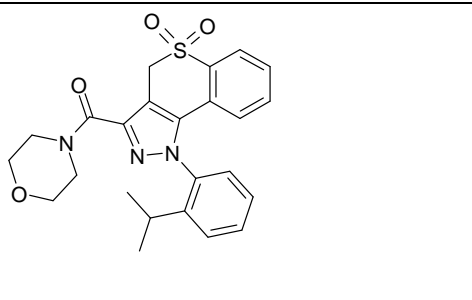
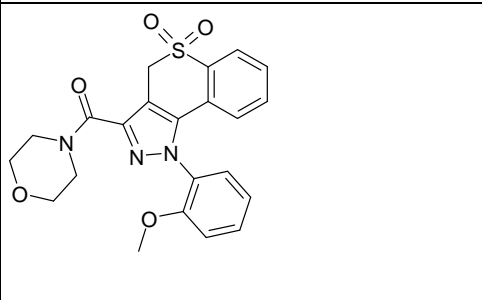
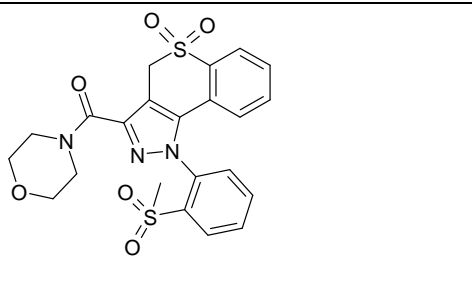
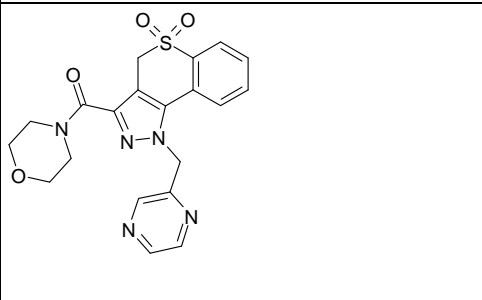
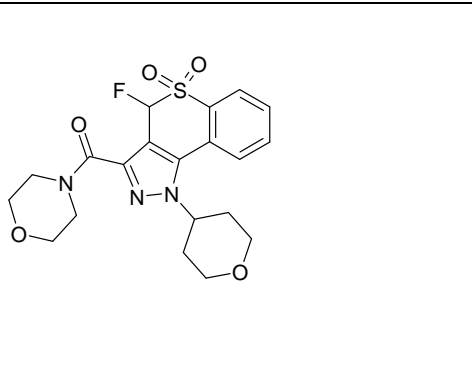
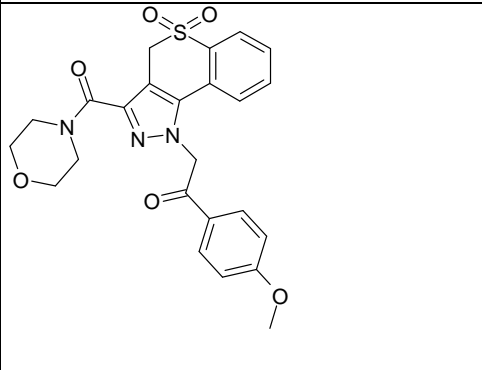
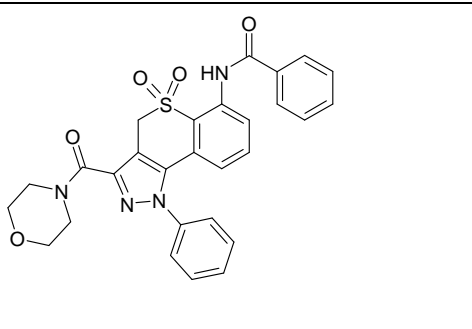
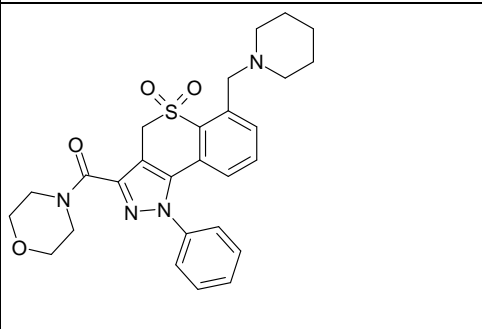
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	

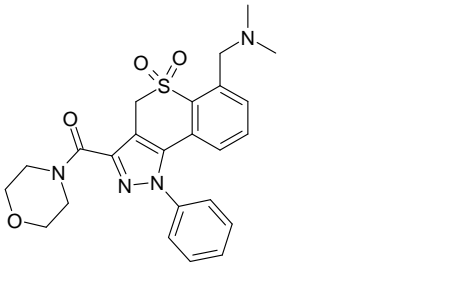
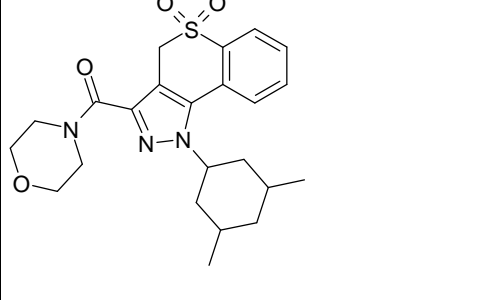
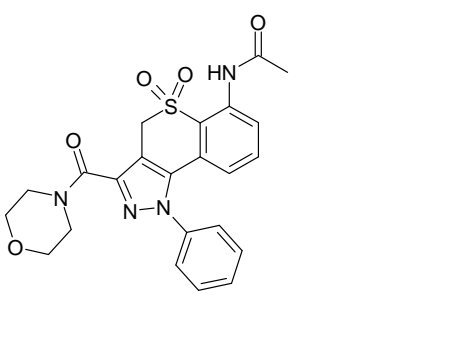
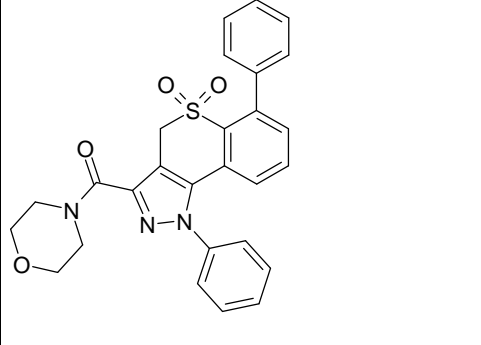
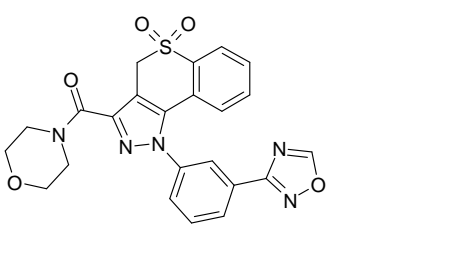
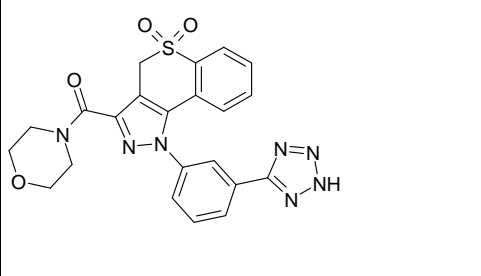
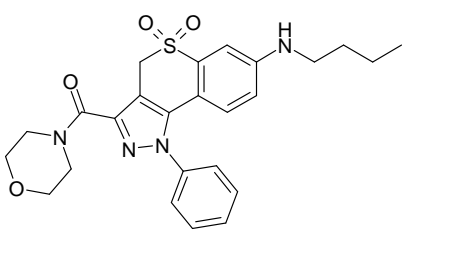
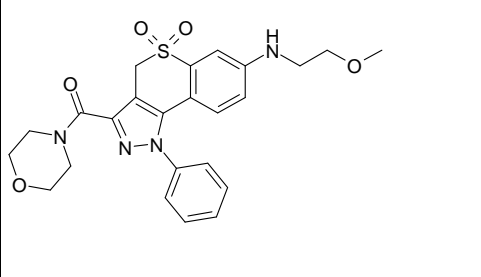
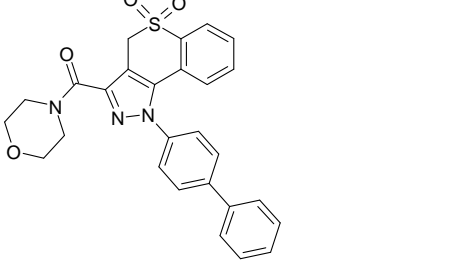
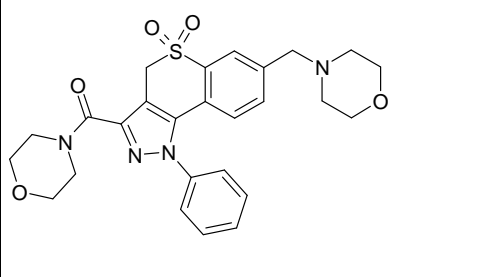


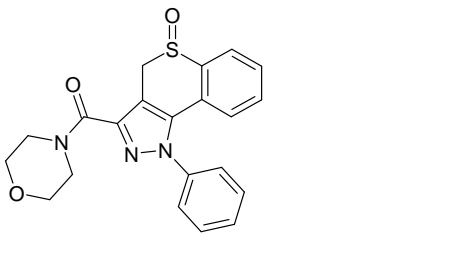
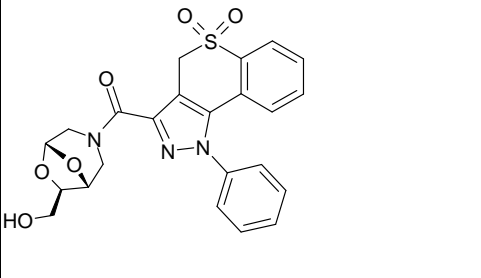
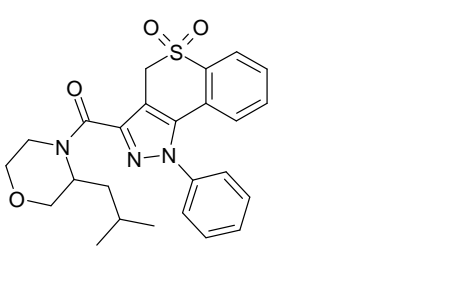
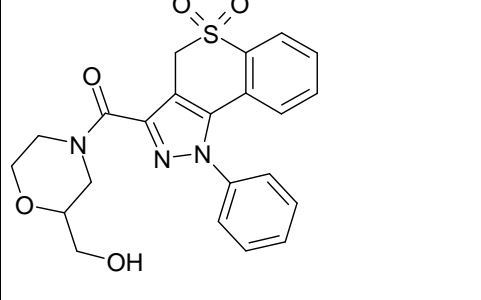
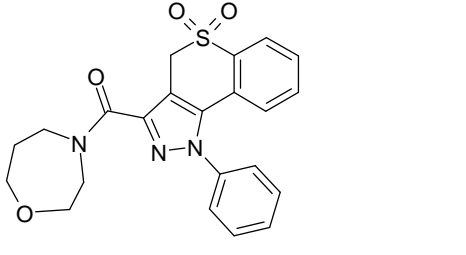
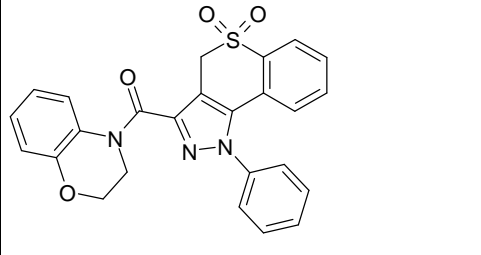
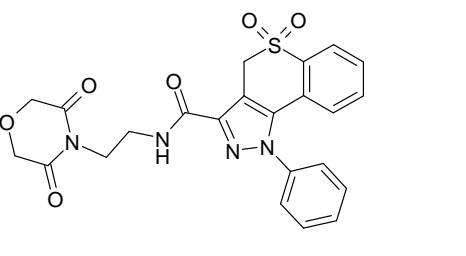
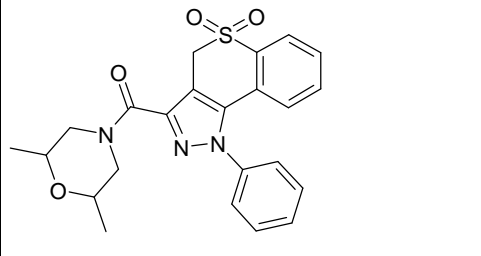
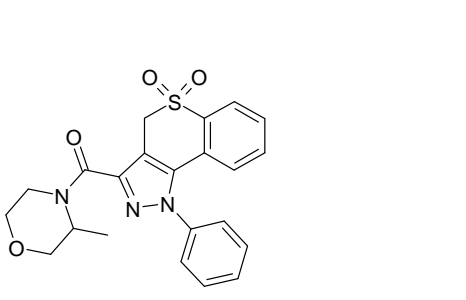
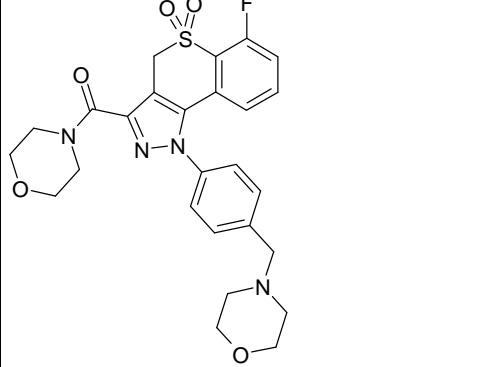
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	
288		289	

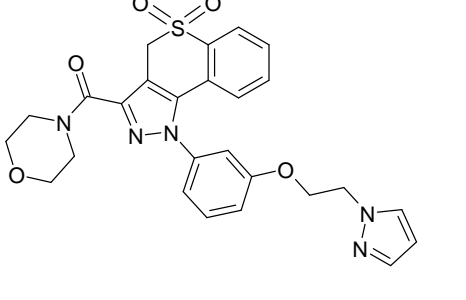
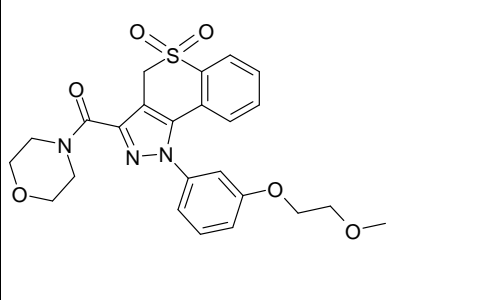
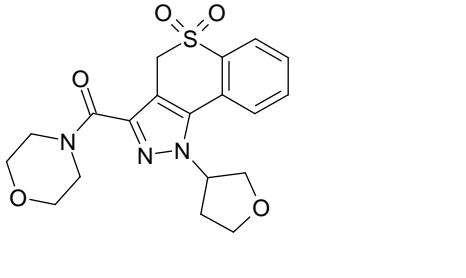
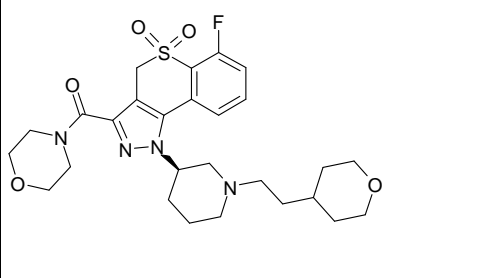
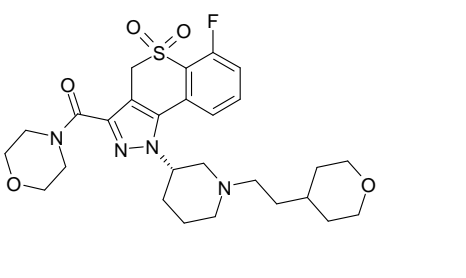
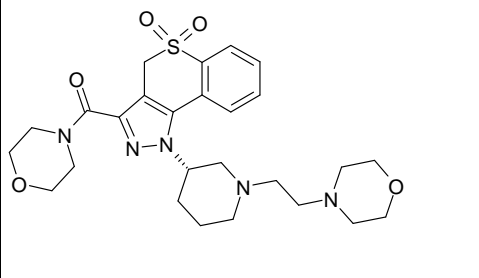
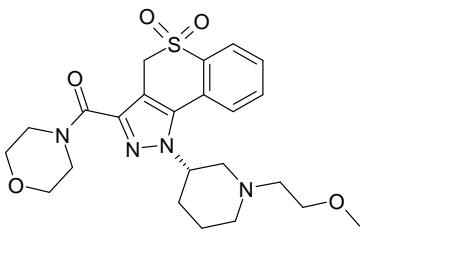
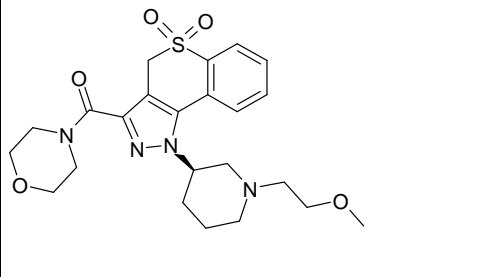
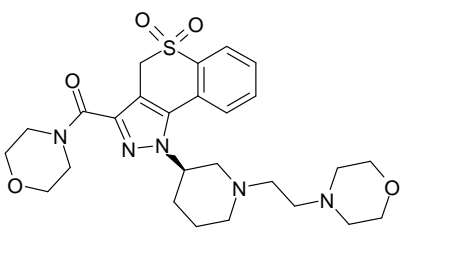
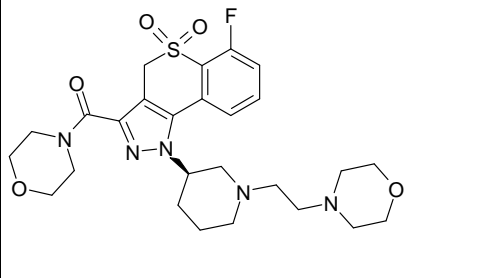
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	

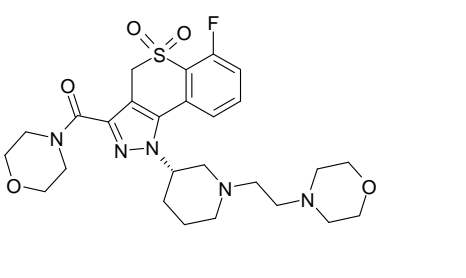
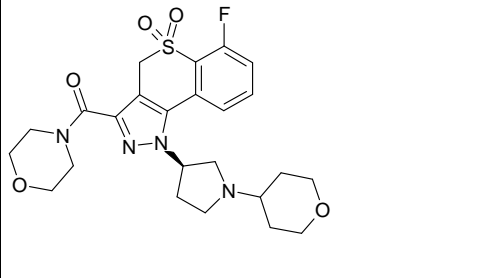
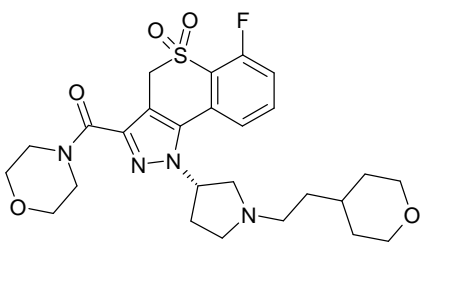
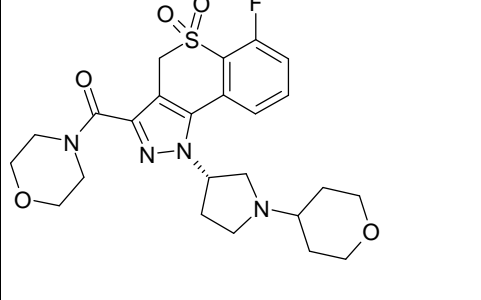
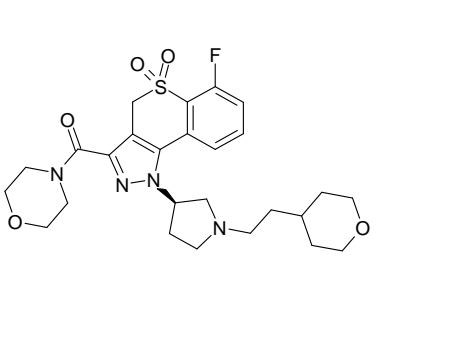
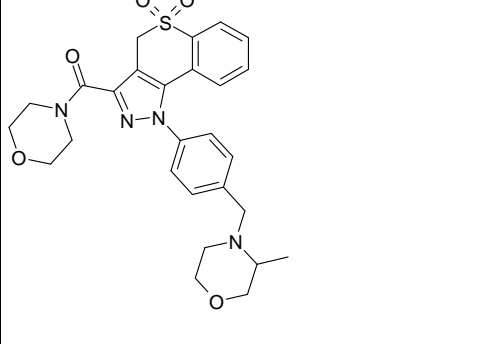
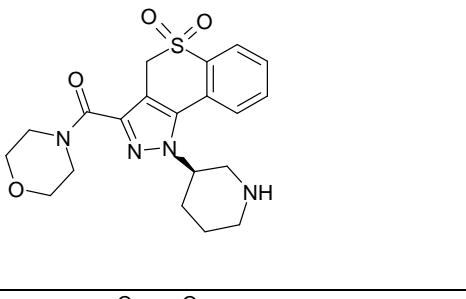
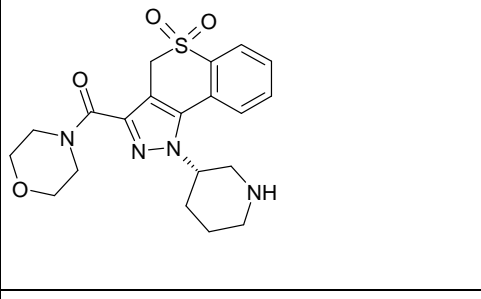
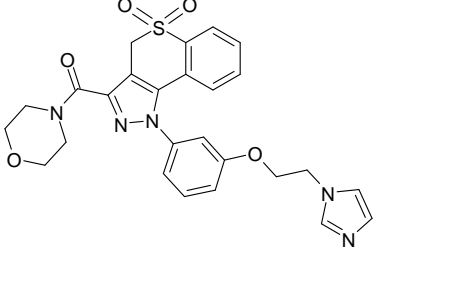
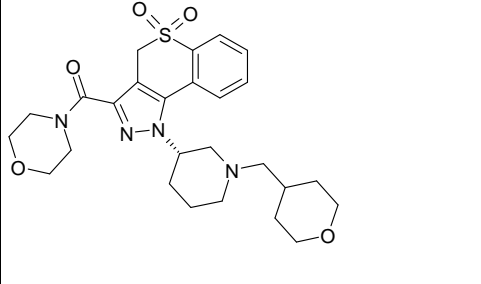
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	

<p>310</p>		<p>311</p>	
<p>312</p>		<p>313</p>	
<p>314</p>		<p>315</p>	
<p>316</p>		<p>317</p>	
<p>318</p>		<p>319</p>	

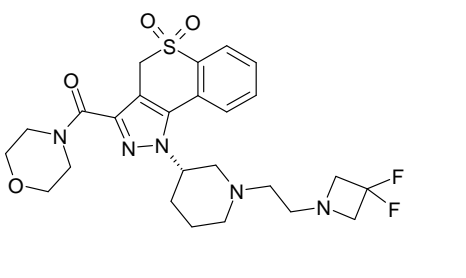
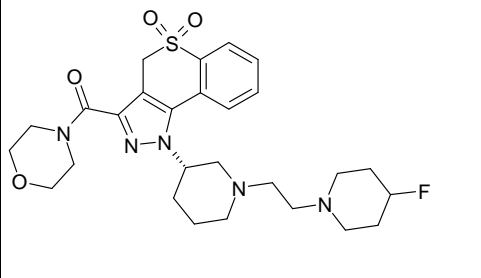
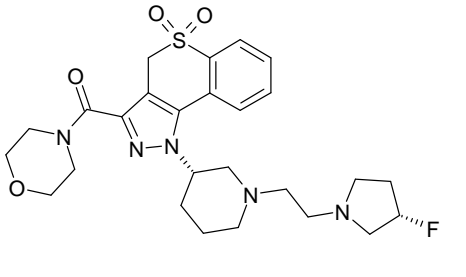
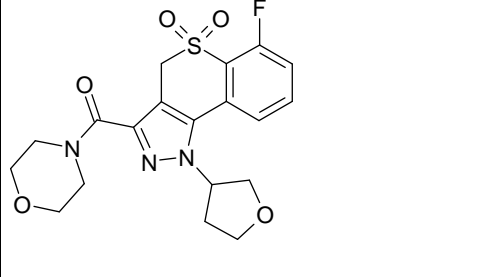
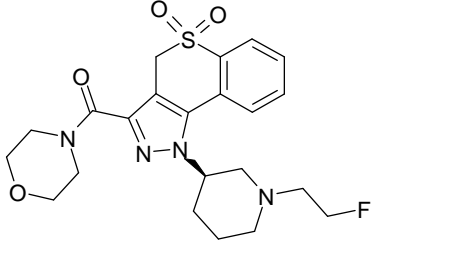
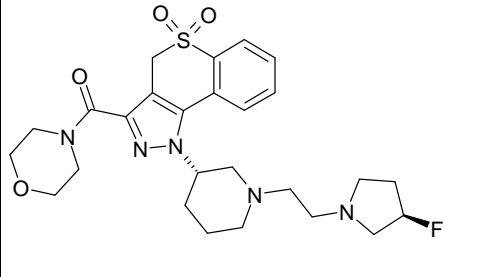
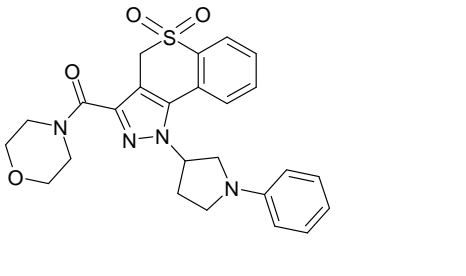
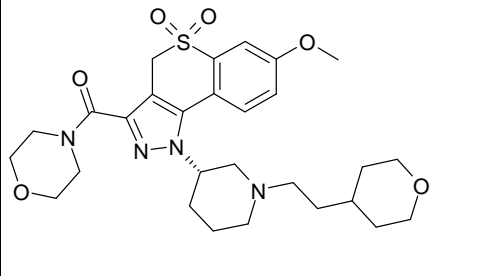
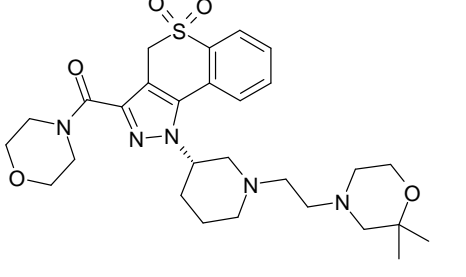
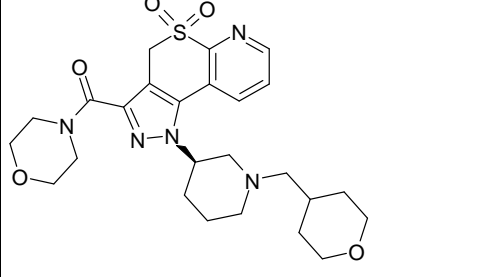
320		321	
322		323	
324		325	
326		327	
328		329	

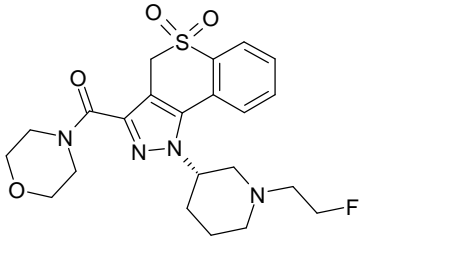
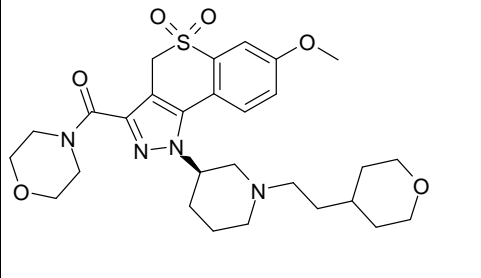
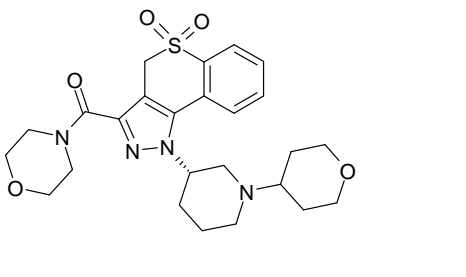
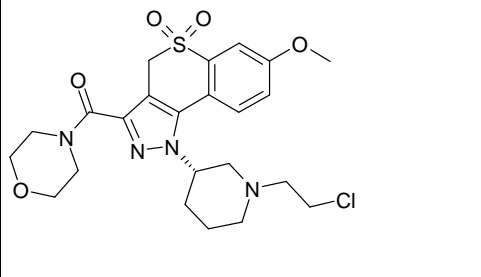
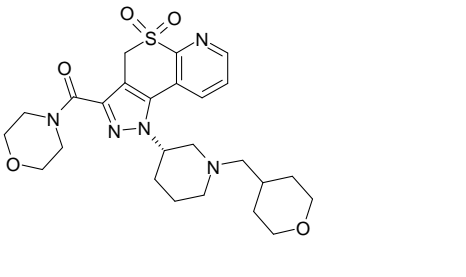
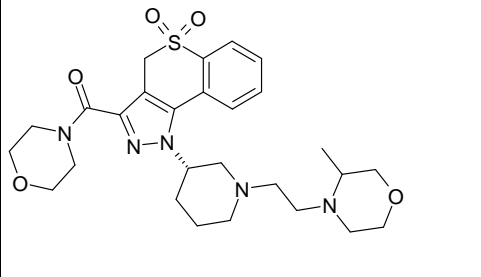
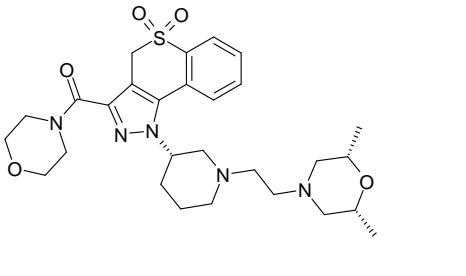
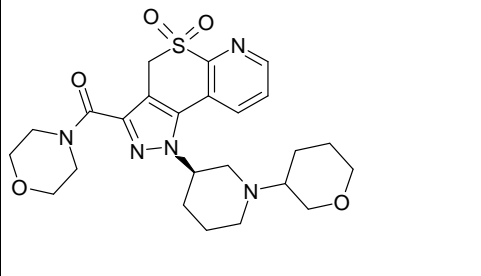
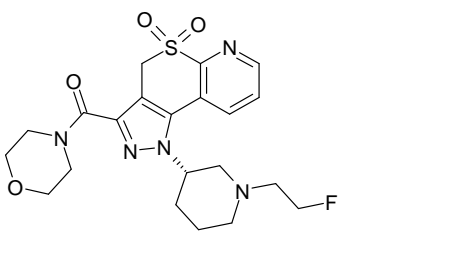
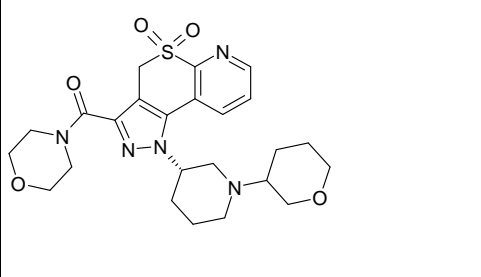
330		331	
332		333	
334		335	
336		337	
338		339	

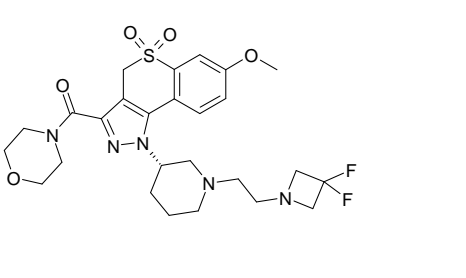
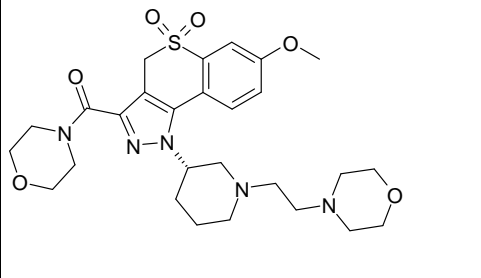
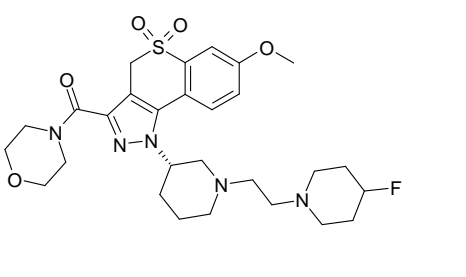
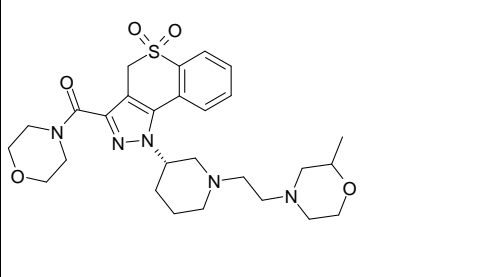
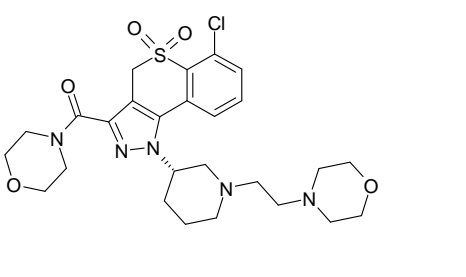
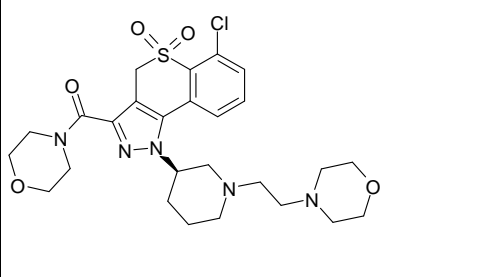
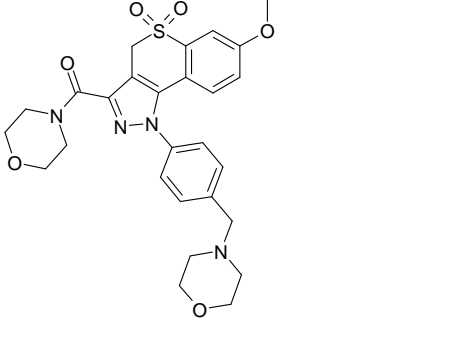
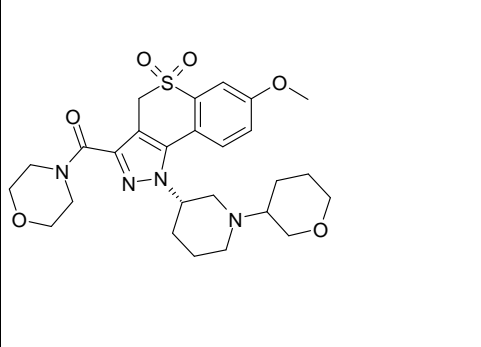
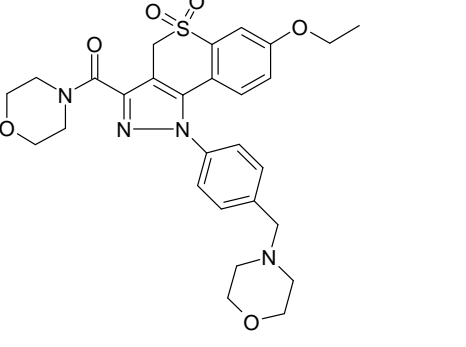
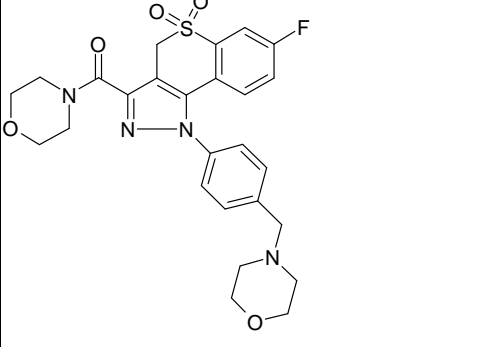
340		341	
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	

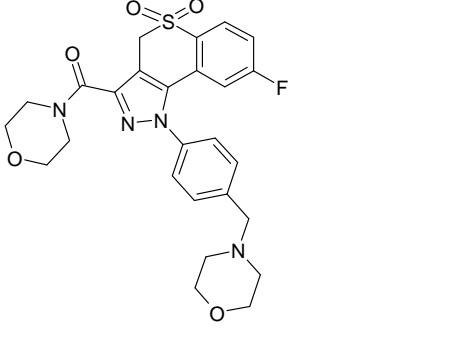
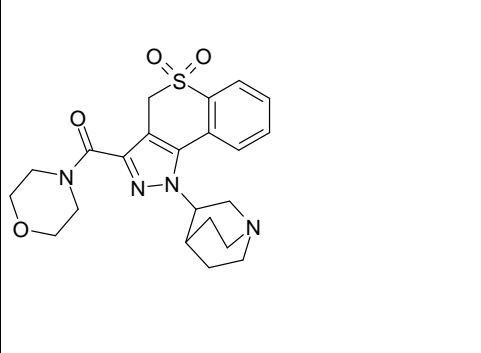
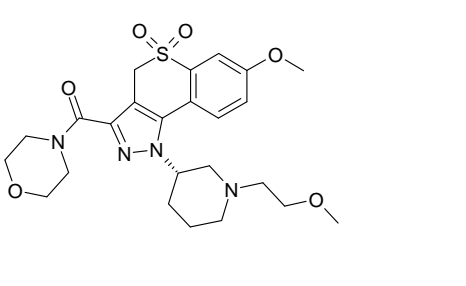
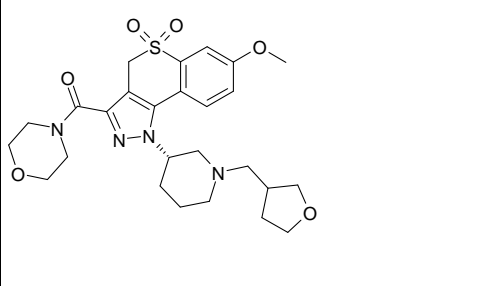
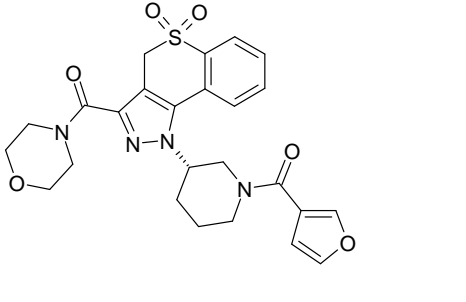
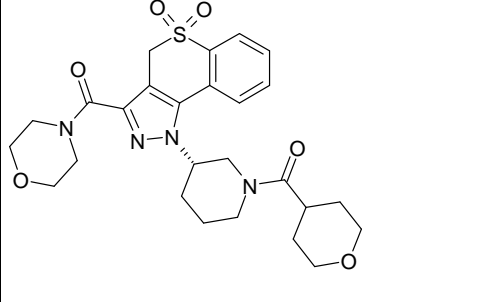
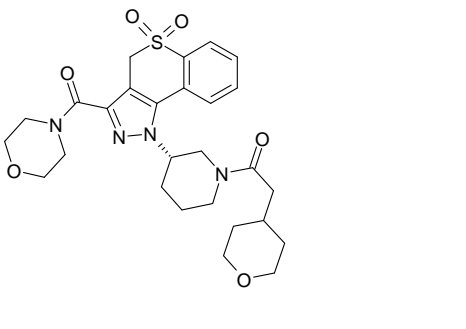
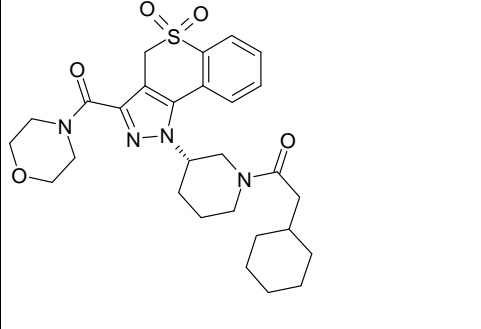
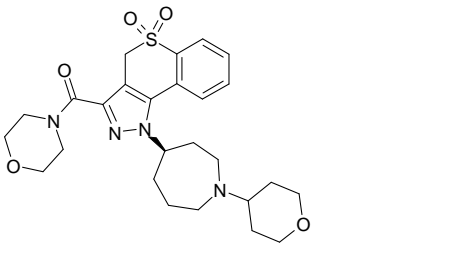
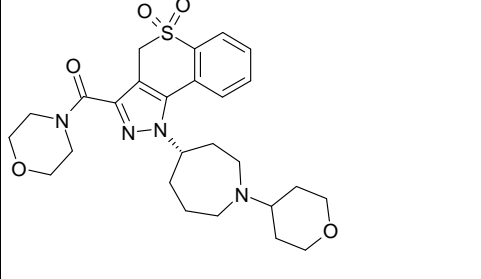
350		353	
354		355	
356		357	
358		359	
360		361	

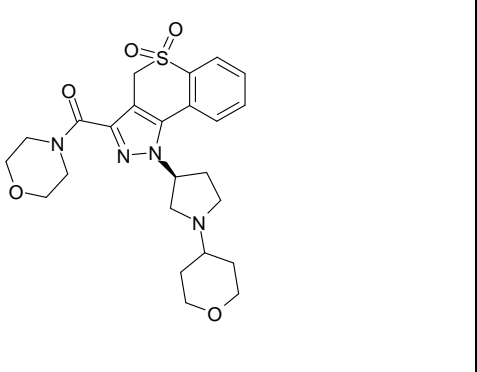
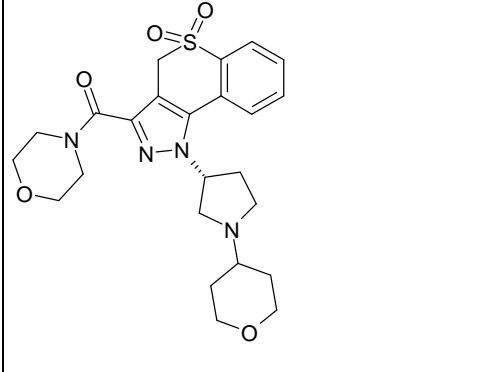
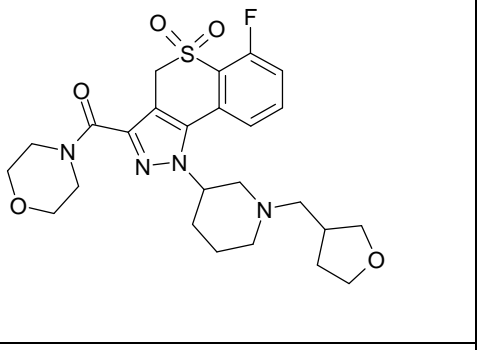
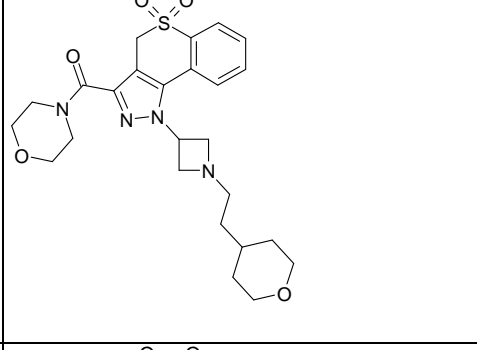
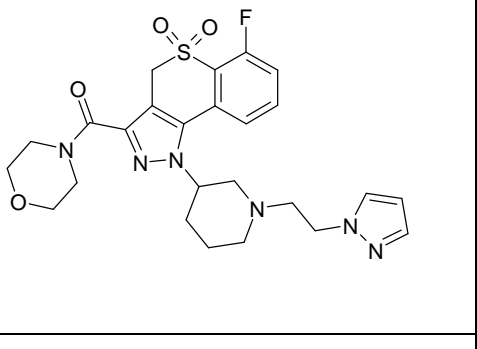
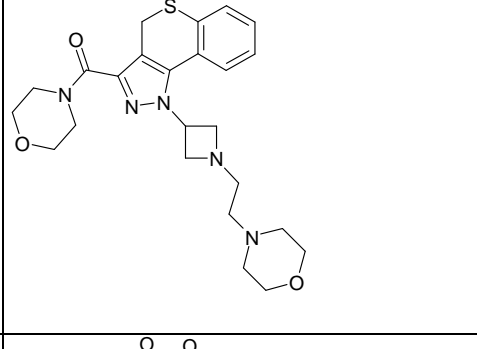
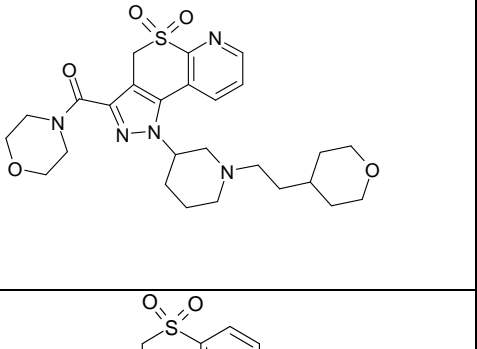
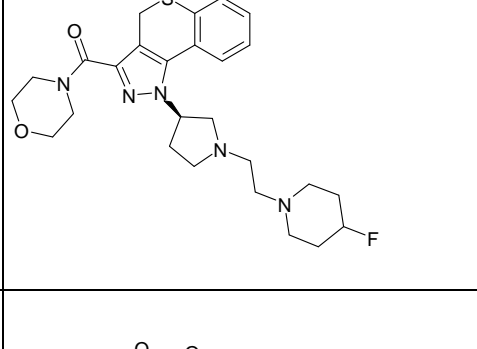
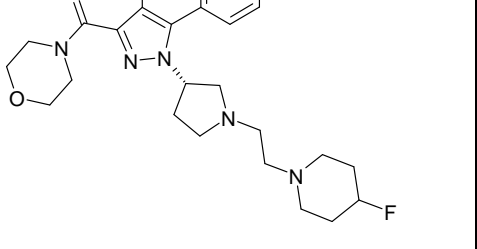
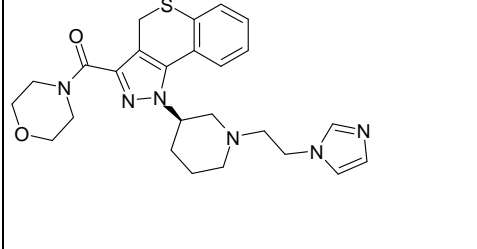


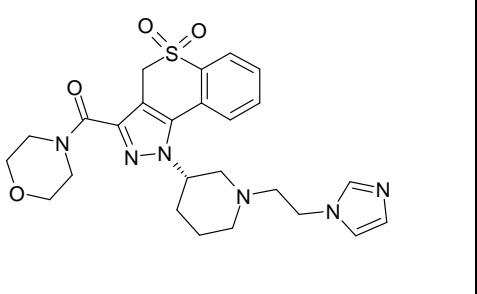
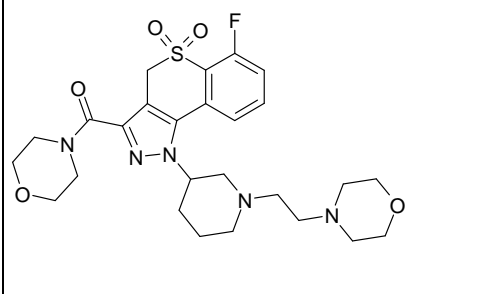
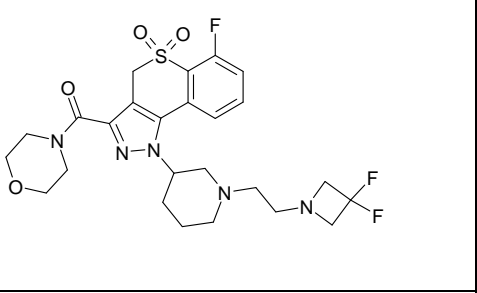
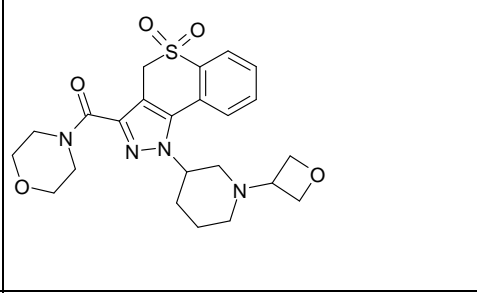
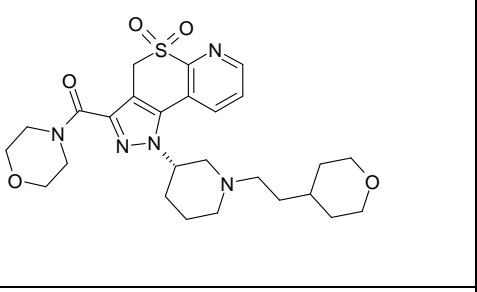
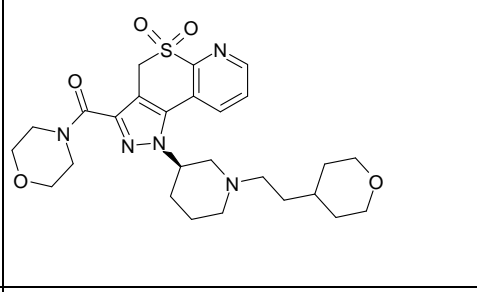
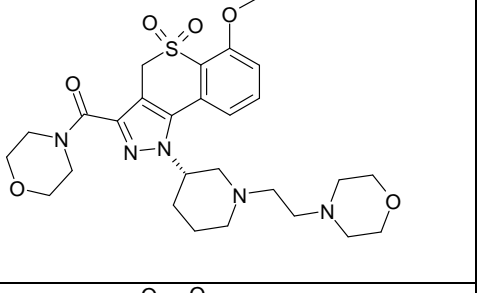
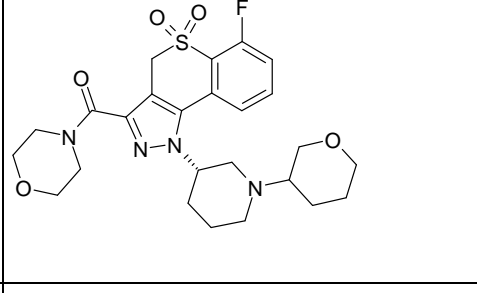
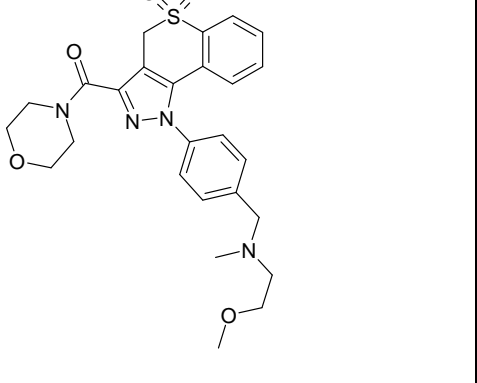
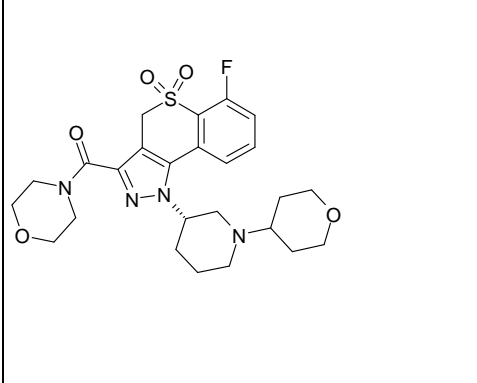
362		363	
364		365	
366		367	
368		369	
370		371	

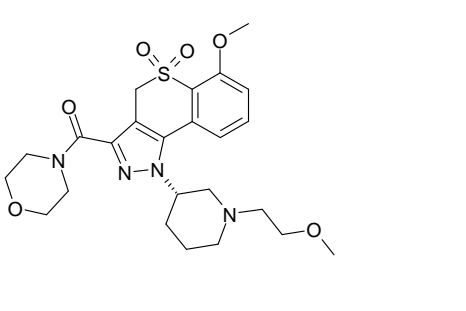
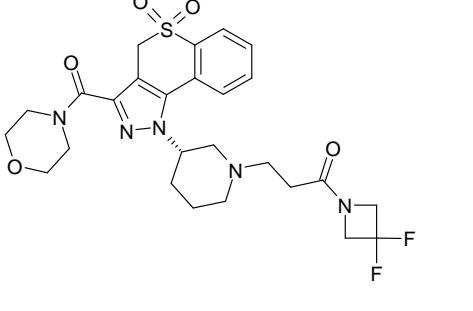
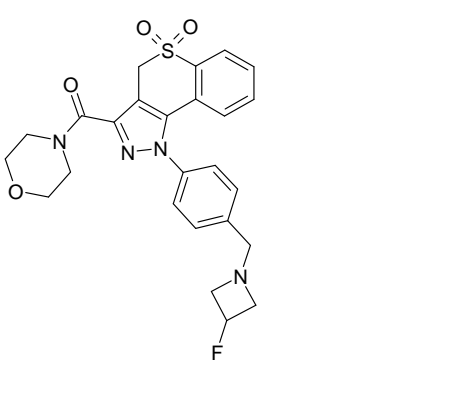
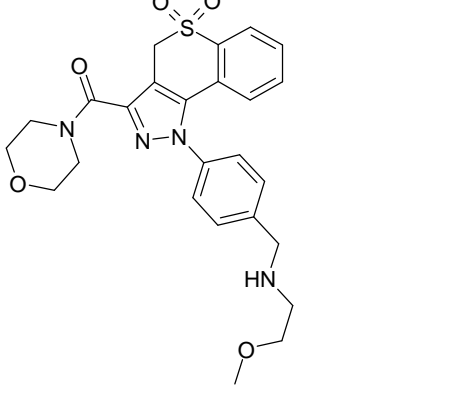
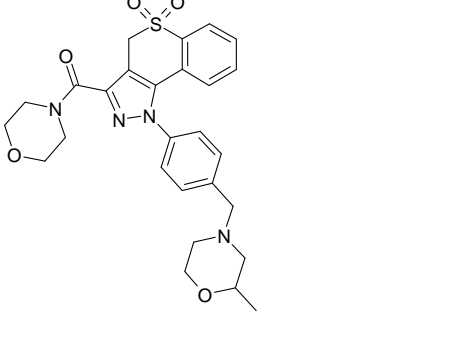
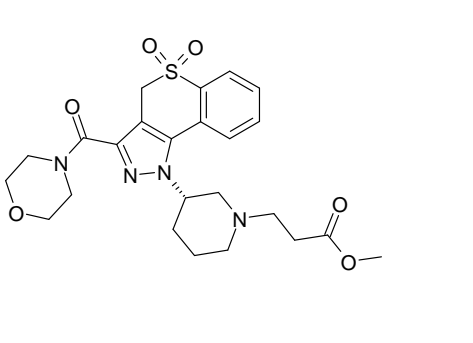
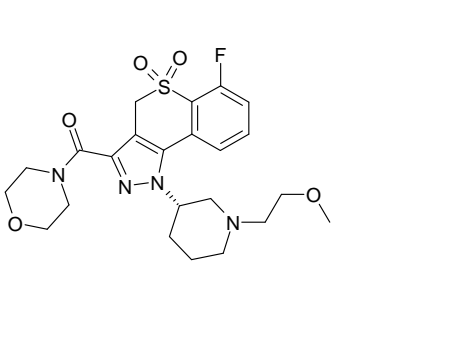
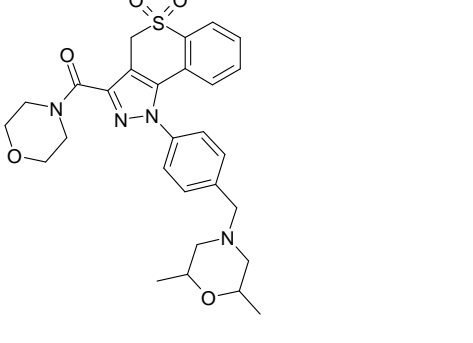
372		373	
374		375	
376		377	
378		379	
380		381	

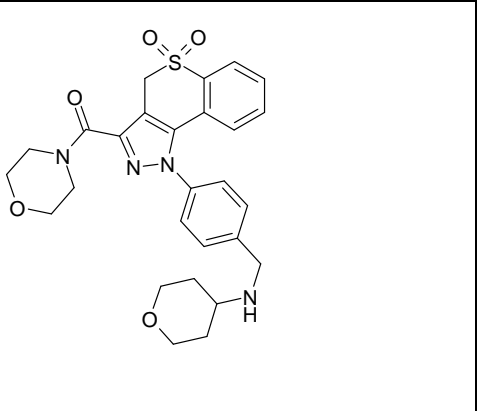
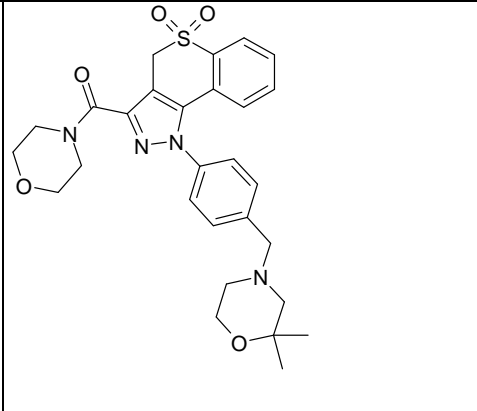
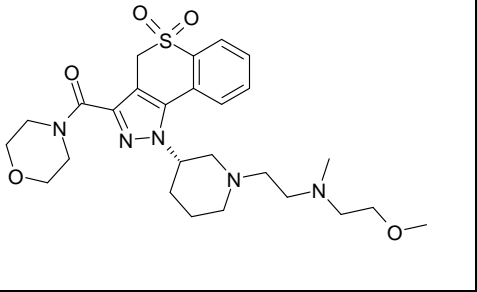
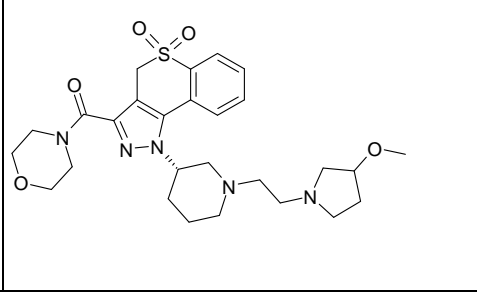
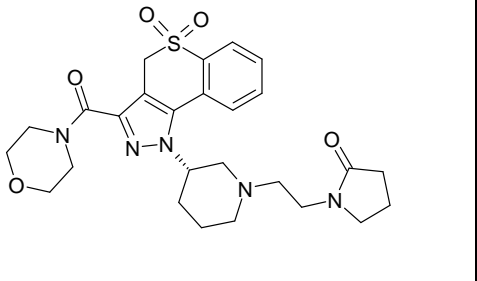
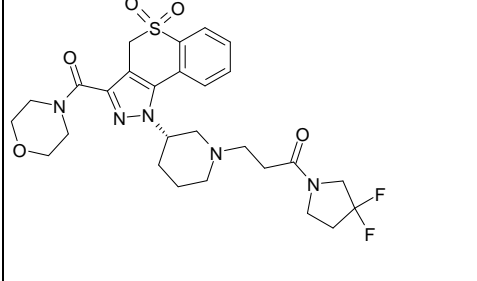
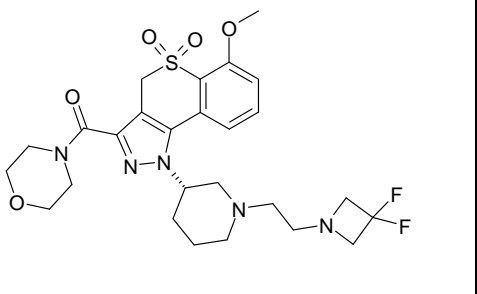
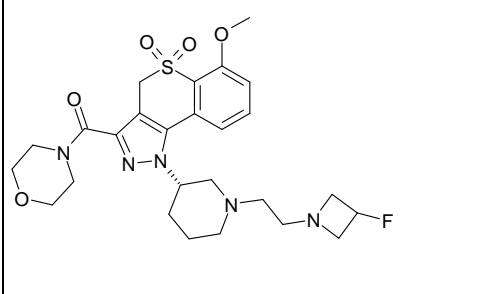
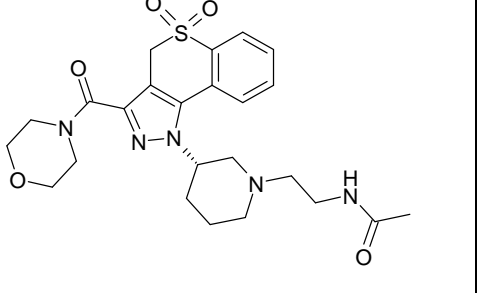
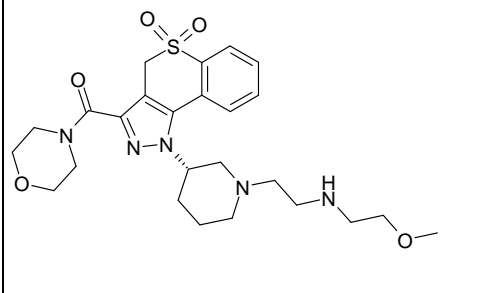
382		383	
384		385	
386		387	
388		389	
390		391	

392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400		401	

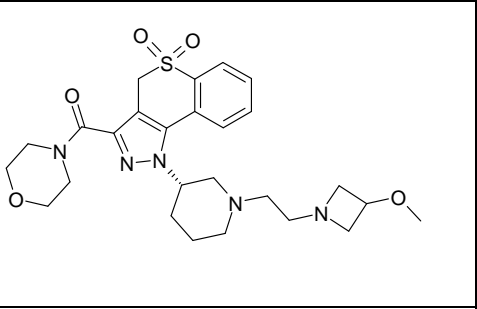
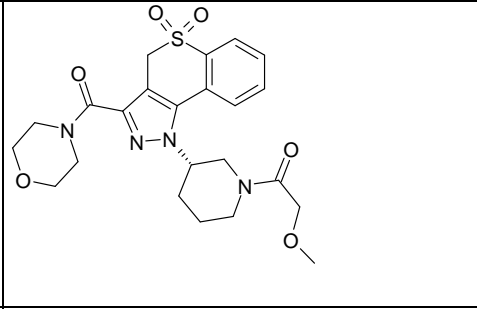
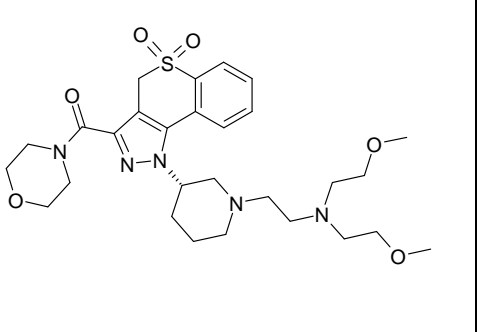
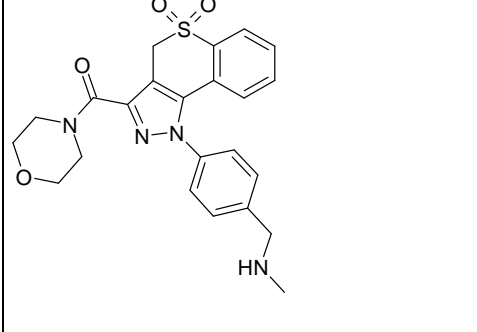
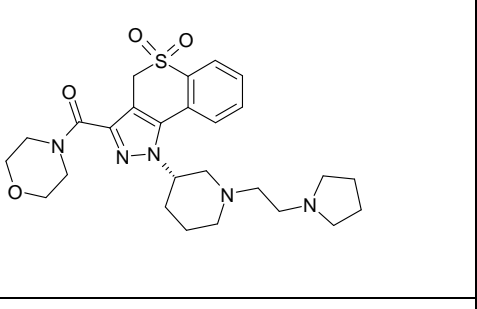
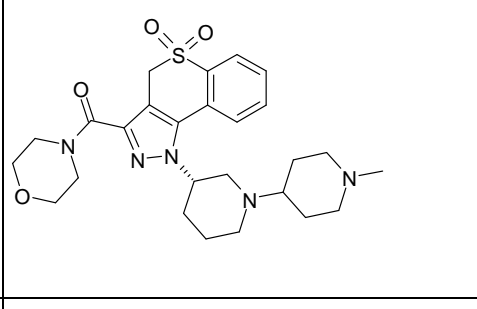
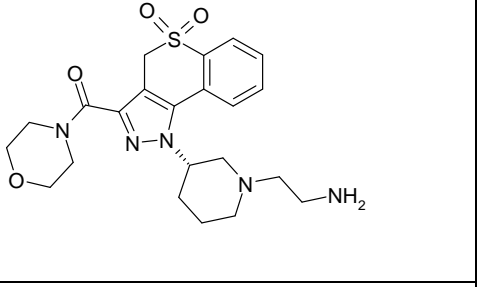
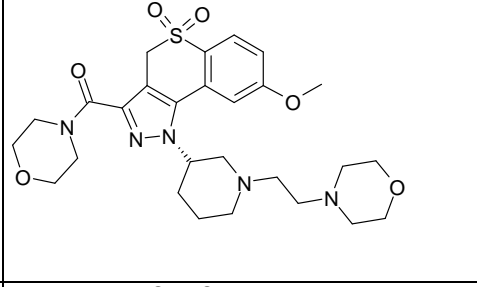
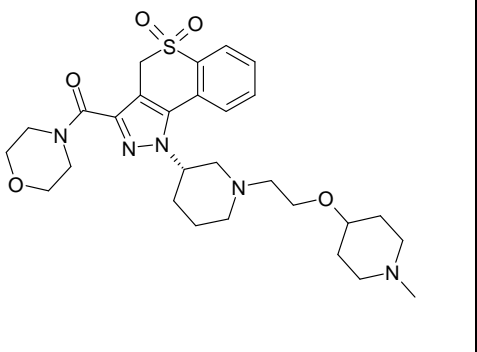
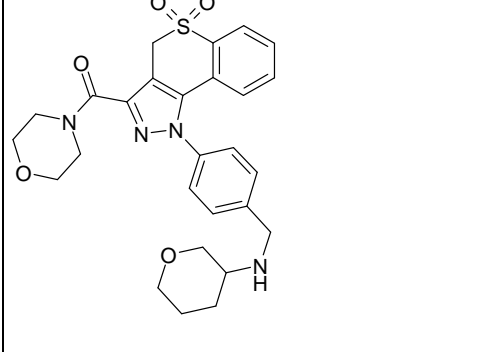
402		403	
404		405	
406		407	
408		409	
410		411	

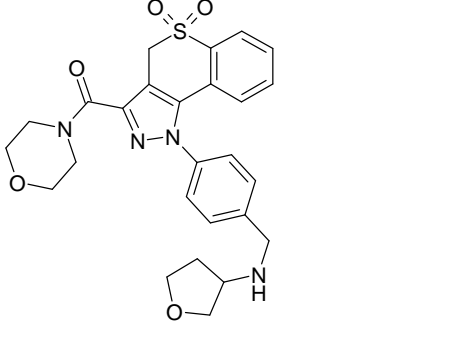
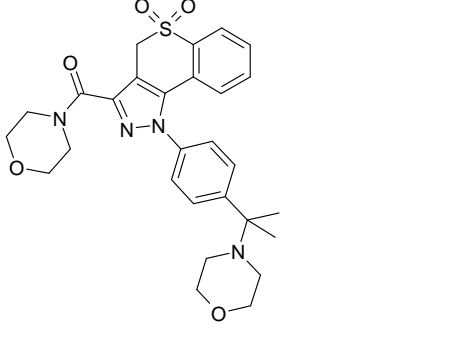
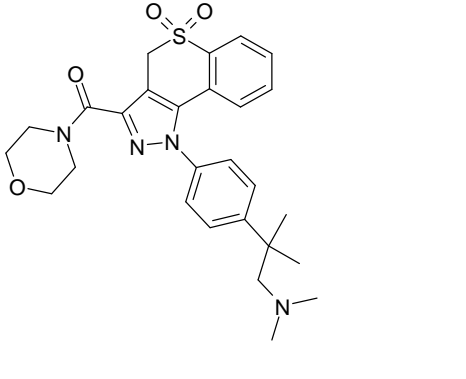
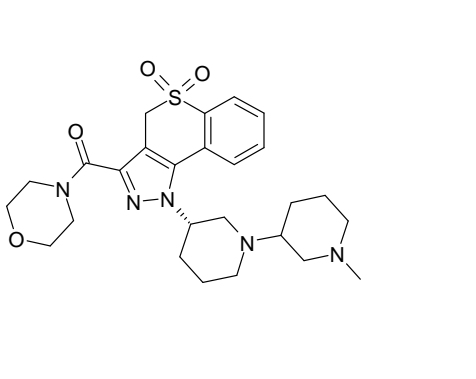
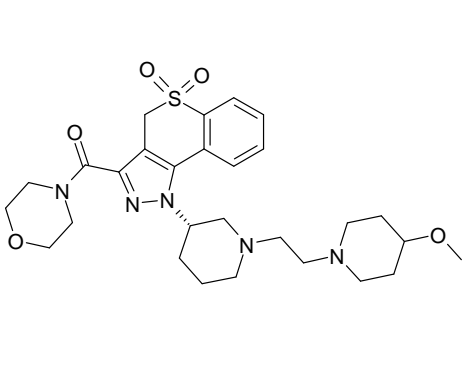
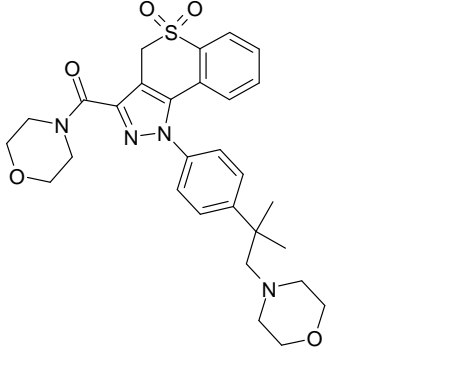
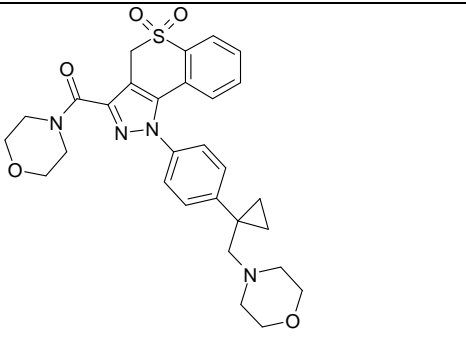
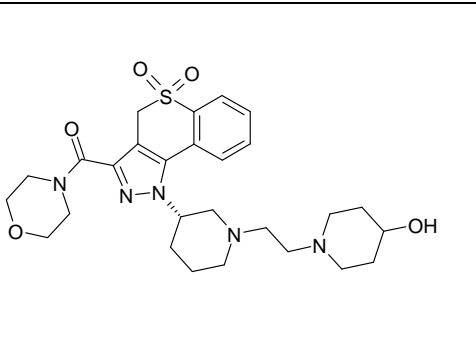
412		413	
414		415	
422		423	
424		425	
426		427	

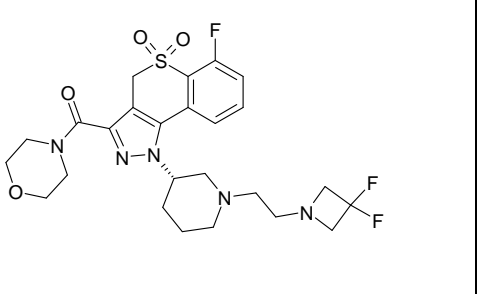
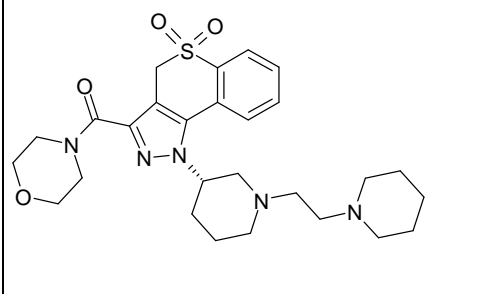
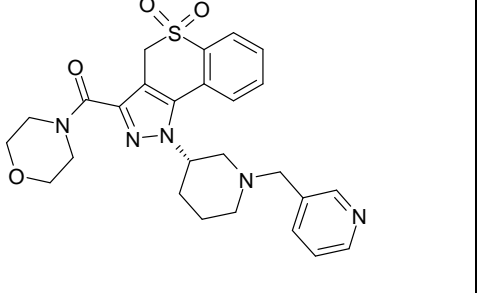
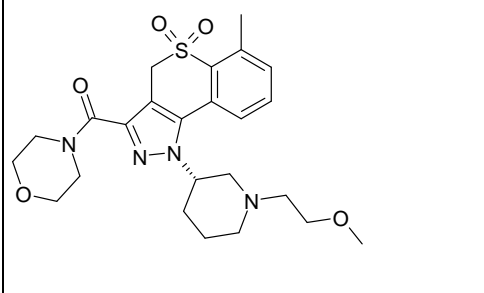
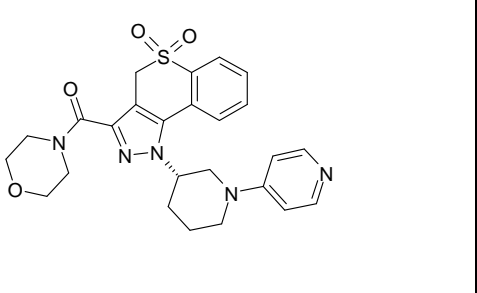
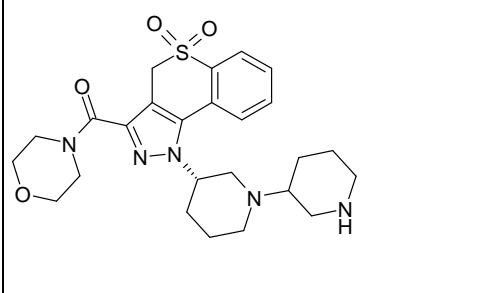
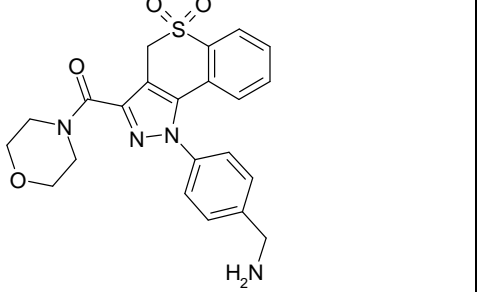
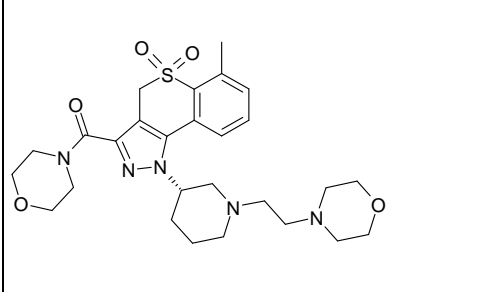
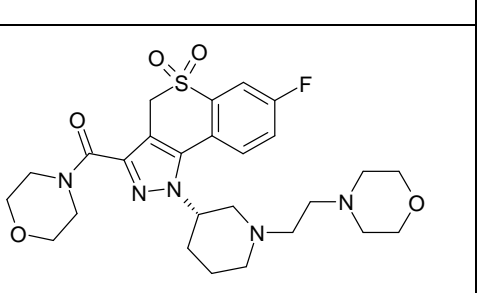
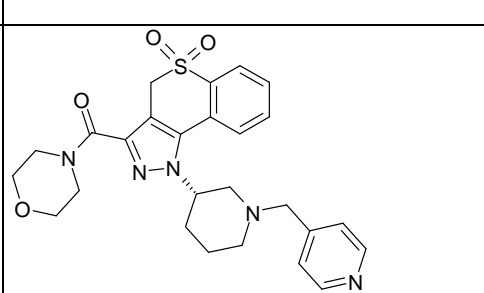
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	

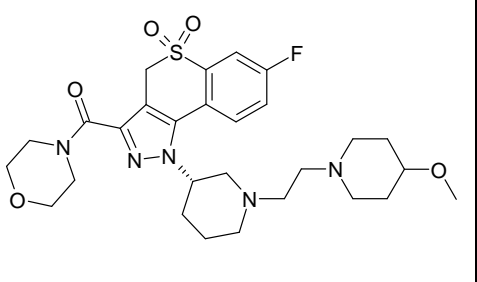
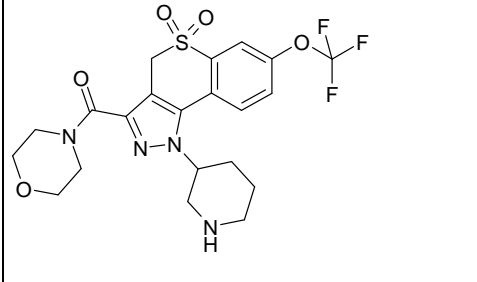
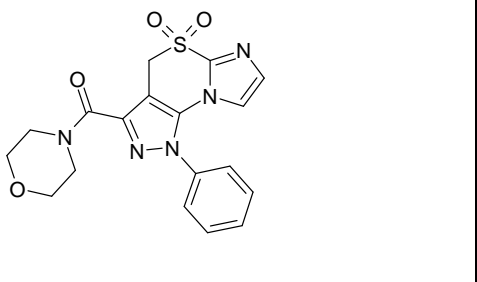
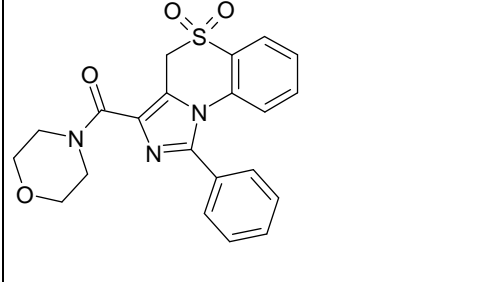
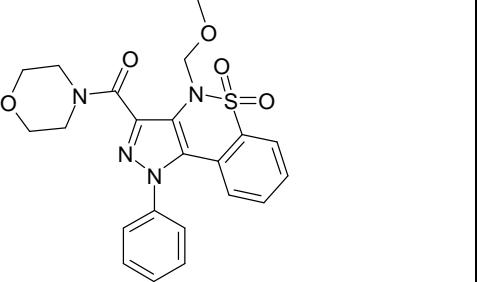
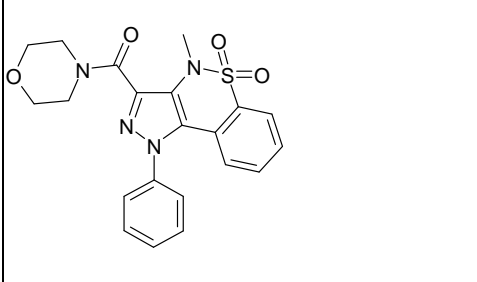
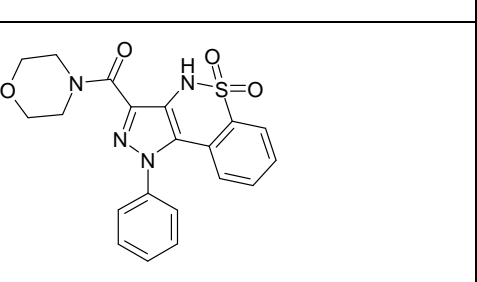
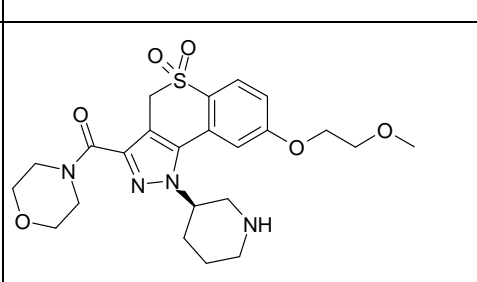
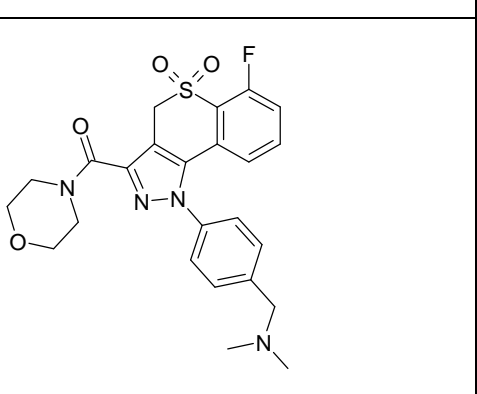
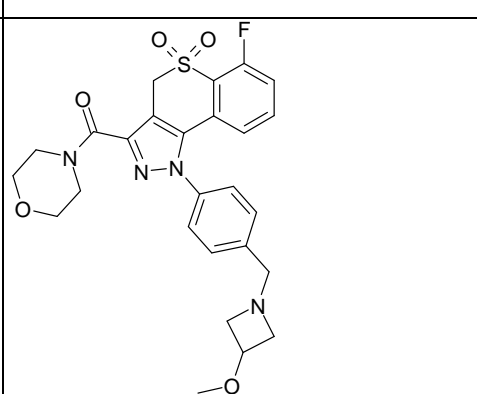
436		437	
438		439	
440		441	
442		443	
444		445	

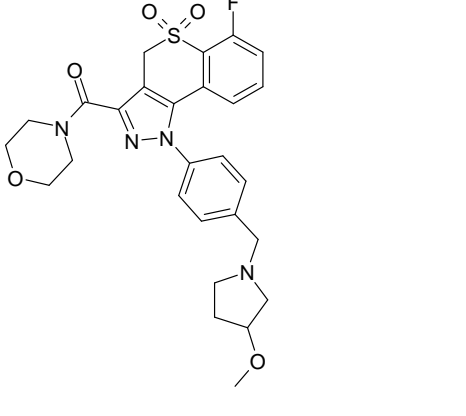
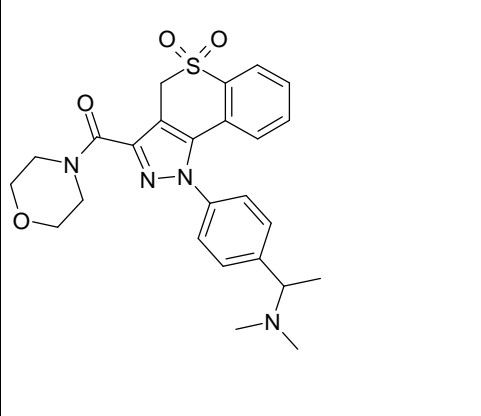
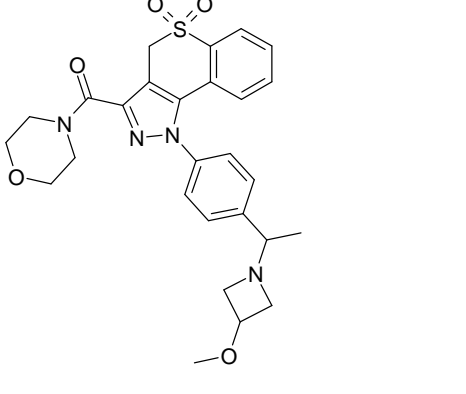
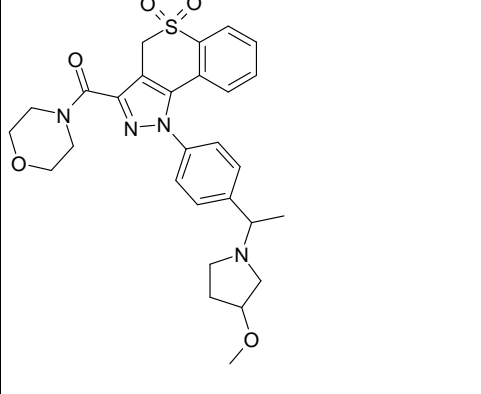
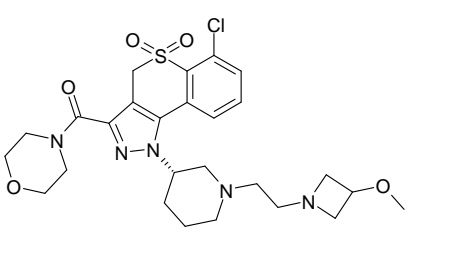
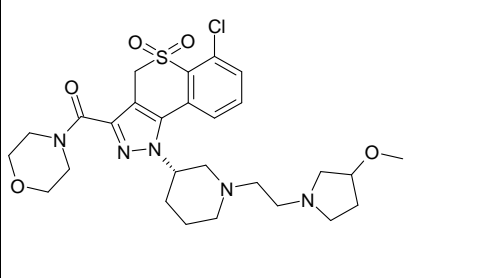
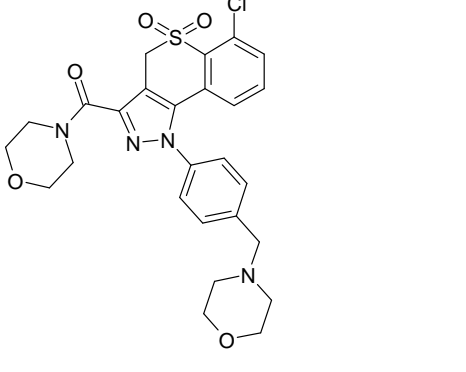
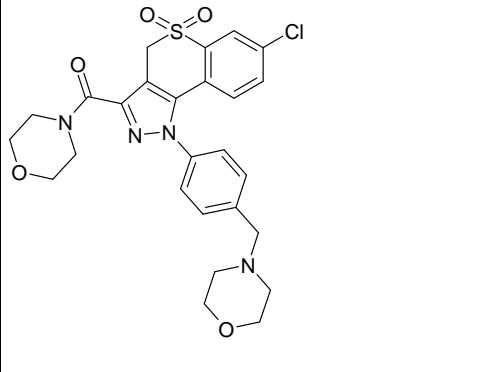


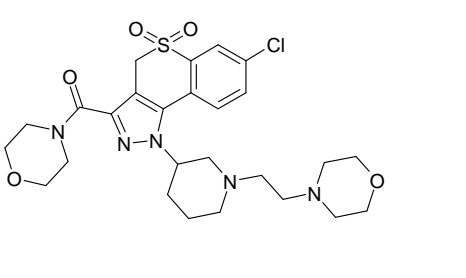
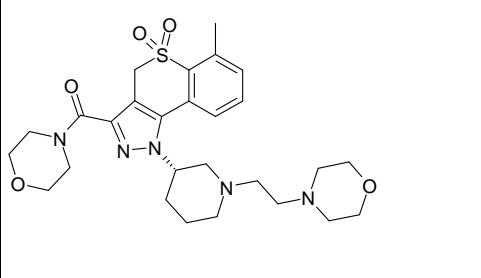
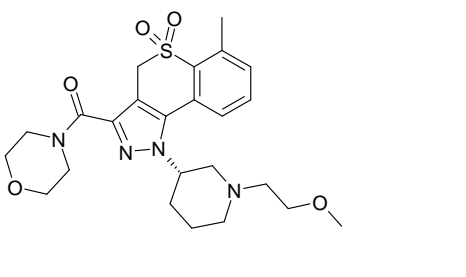
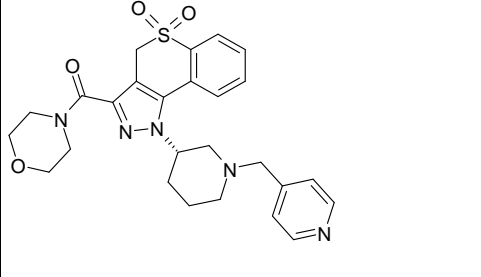
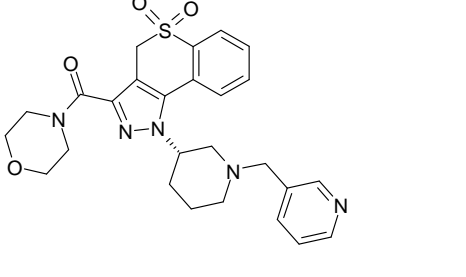
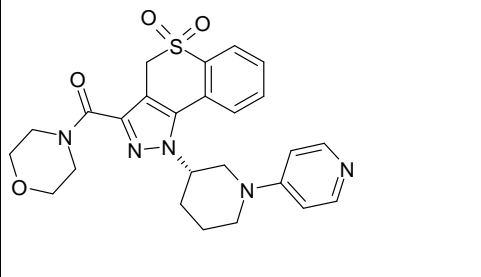
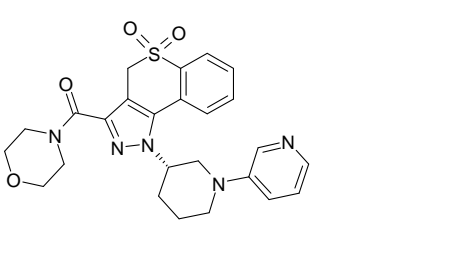
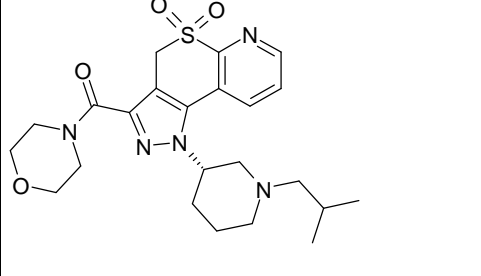
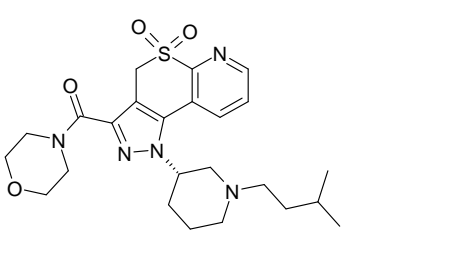
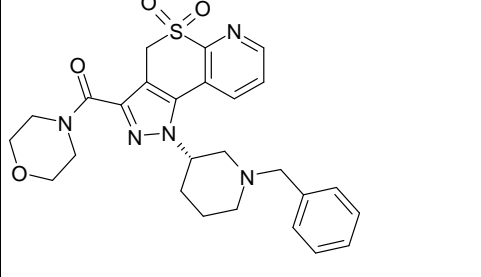
446		447	
448		449	
450		451	
452		453	
454		455	

<p>456</p>		<p>457</p>	
<p>458</p>		<p>459</p>	
<p>460</p>		<p>461</p>	
<p>462</p>		<p>463</p>	

464		465	
466		467	
468		469	
470		471	
472		473	

474		481	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	

493		494	
495		496	
497		498	
499		500	

501		502	
503		504	
505		506	
507		508	
509		510	

#### Síntesis de los compuestos de la invención

- 5 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:  
 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio),  $\mu\text{M}$  (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro),  $\mu\text{l}$  (microlitro), ACN (acetonitrilo), BOC (terc-butoxicarbonilo), CBZ (carbobenzoilo),  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo deuterado),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (metanol deuterado),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (dimetilacetamida), DMF (dimetilformamida), DMSO
- 10

(dimetilsulfóxido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (éter dietílico), EtOH (etanol), Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilén]-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter de metil terc-butilo), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), MO (microondas), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato sódico), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolino), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), T3P (ácido propano fosfónico anhídrido), tBu (terc-butilo), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

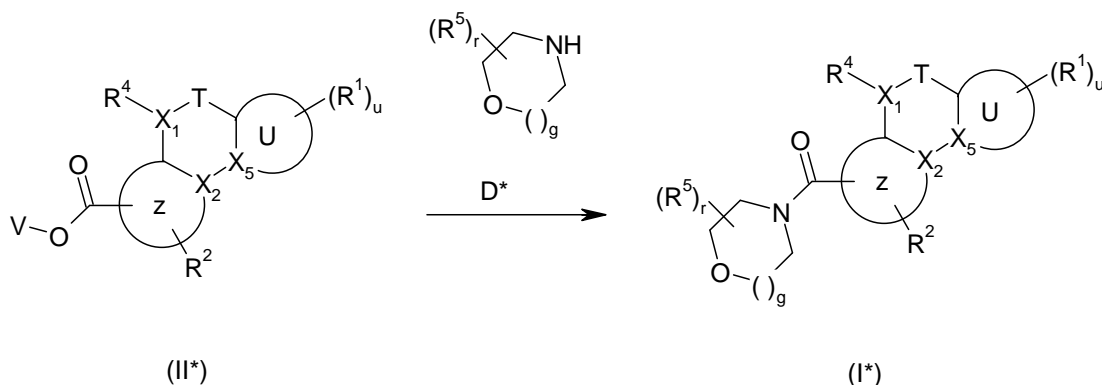
Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en los ejemplos de este documento se pueden usar para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

Los compuestos según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Si dichas materias primas no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, estequiometría de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. En general, los compuestos según la fórmula general (I) pueden obtenerse mediante varios procesos usando protocolos químicos en fase líquida y/o en fase sólida. Más adelante en este documento se describen ejemplos de vías de síntesis para la preparación de compuestos según la fórmula general (I). Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

A continuación, todos los sustituyentes, como Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, T, U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub>, U<sub>4</sub>, A, Het, Ar, m, n, r y p, tienen el significado indicado en las fórmulas (I) y (I\*), salvo que se establezca expresamente otra cosa.

Dependiendo de la naturaleza de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub>, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) o (I\*) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad de productos intermedios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

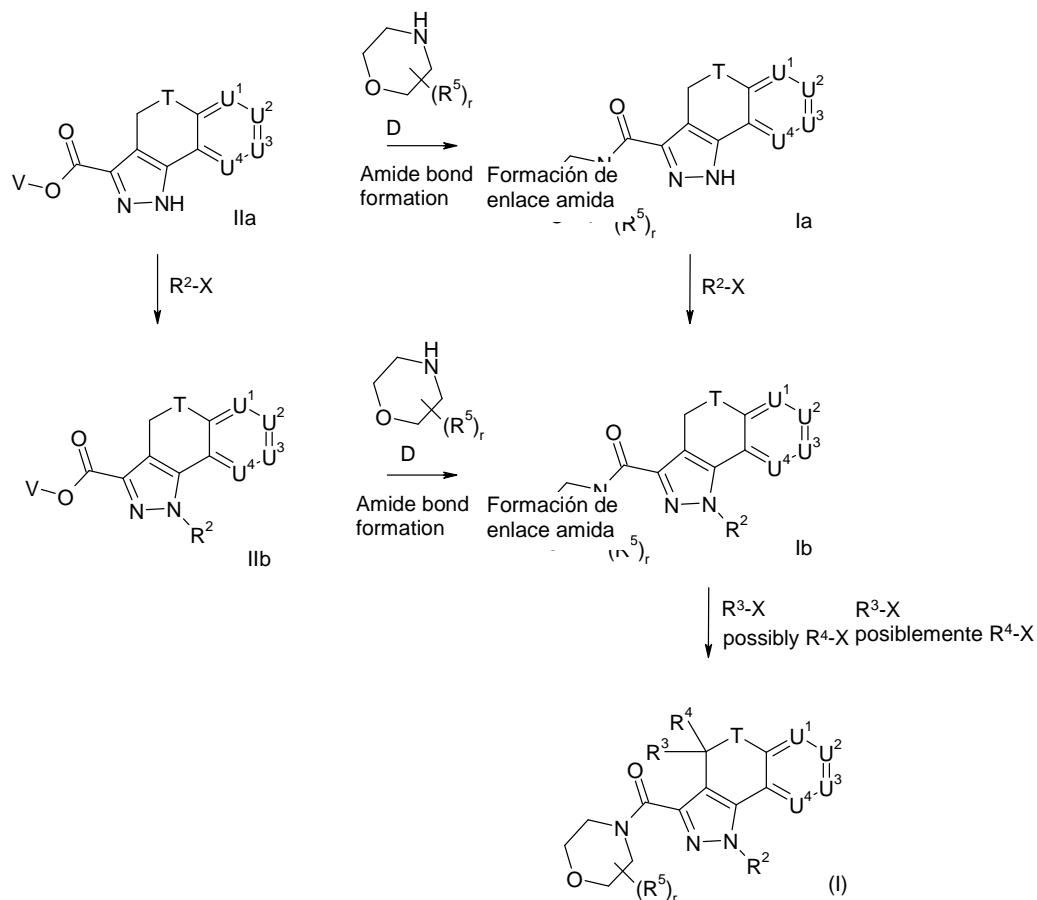
Los compuestos según la fórmula (I\*) pueden prepararse siguiendo la vía de síntesis descrita en el esquema general A: Esquema A:



Donde R<sup>5</sup>, g, R<sup>4</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, T, U, Z, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub>, u y r son como se define anteriormente y donde V indica H o Y.

Como ejemplo representativo, los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse siguiendo la vía de síntesis descrita en el esquema general 1. Según una vía de síntesis preferida, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los derivados correspondientes de fórmula (Ib), mediante una o dos reacciones de alquilación con R<sup>3</sup>-X (y posiblemente R<sup>4</sup>-X), donde X es un grupo saliente como un halógeno o un grupo sulfonato y donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define anteriormente. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (Ib) con una base como NaH seguido por la adición de haluro de alquilo o bencilo en un solvente adecuado como THF a temperatura ambiente.

Esquema 1



- 5 Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse a partir de los derivados correspondientes de fórmula (IIb), donde  $R^2$  es como se define anteriormente y V indica H o Y que es como se define anteriormente, bien directamente mediante la reacción de los compuestos de fórmula (IIb) donde V es Y con una amina, o bien mediante la hidrólisis del éster (IIb) en un ácido donde V es H y la posterior conjugación con una amina. Partiendo del ácido (IIb) donde V es H, se pueden obtener los compuestos de fórmula (Ib) usando las condiciones habituales para la formación de una amida partiendo de un ácido carboxílico y una amina mediante el uso de agentes de conjugación como DCC, DIC, EDC, HATU o mediante la formación de un cloruro de ácido o un éster activado. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IIb) con una solución de ácido propano fosfónico anhídrido al 50 % en EtOAc seguido de la adición de derivados morfolina (D), donde  $R^5$  y  $r$  son como se define anteriormente, en presencia de una base como trietilamina en un solvente adecuado como THF a temperatura ambiente. Otra condición preferida es el pretratamiento del derivado amina D con  $AlCl_3$  o  $AlMe_3$  seguido de la adición de compuestos de fórmula (IIb) donde V es un grupo alquilo en un solvente adecuado como DCM o THF a una temperatura de entre 0 °C y 50 °C.

El correspondiente ácido carboxílico puede obtenerse mediante hidrólisis de los correspondientes ésteres usando reactivos como por ejemplo, pero sin limitaciones, LiOH, NaOH o KOH en solventes como agua, alcohol, THF, dioxano o mezclas de los mismos.

Los compuestos (IIb) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IIa) mediante una reacción de alquilación con  $R^2-X$ , donde X es un halógeno o un grupo sulfonato. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IIa) con un haluro de alquilo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un solvente adecuado como acetonitrilo a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C.

Una vía alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula (Ib) consiste en la alquilación de compuestos de fórmula (Ia) con  $R^2-X$ , donde X es un halógeno o un grupo sulfonato. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (Ia) con un haluro de alquilo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un solvente adecuado como acetonitrilo a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C.

Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de fórmula (IIa), donde  $R^2$  y V son como se define anteriormente, bien directamente mediante la reacción con un derivado morfolina D, o bien



mediante la hidrólisis del éster (IIb) en un ácido donde V es H y la posterior conjugación con un derivado morfolina D. Partiendo del ácido (IIb) donde V es H, los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener usando las condiciones habituales para la formación de una amida partiendo de un ácido carboxílico y una amina mediante el uso de un agente de conjugación como DCC, DIC, EDC, HATU o mediante la formación de un ácido clorhídrico o un éster activado. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IIb) con ácido propano fosfónico anhídrido al 50 % en EtOAc seguido de la adición de un derivado morfolina D, donde R<sup>5</sup> y r son como se define anteriormente, en un solvente adecuado como THF a temperatura ambiente. Otra condición preferida es el pretratamiento del derivado amina D con AlCl<sub>3</sub> o AlMe<sub>3</sub> seguido de la adición de compuestos de fórmula (IIb) donde V es un grupo alquilo en un solvente adecuado como DCM o THF a una temperatura de entre 0 °C y 50 °C.

El correspondiente ácido carboxílico puede obtenerse mediante la hidrólisis de ésteres usando reactivos como por ejemplo, pero sin limitaciones, LiOH, NaOH o KOH en solventes como agua, alcohol, THF, dioxano o mezclas de los mismos.

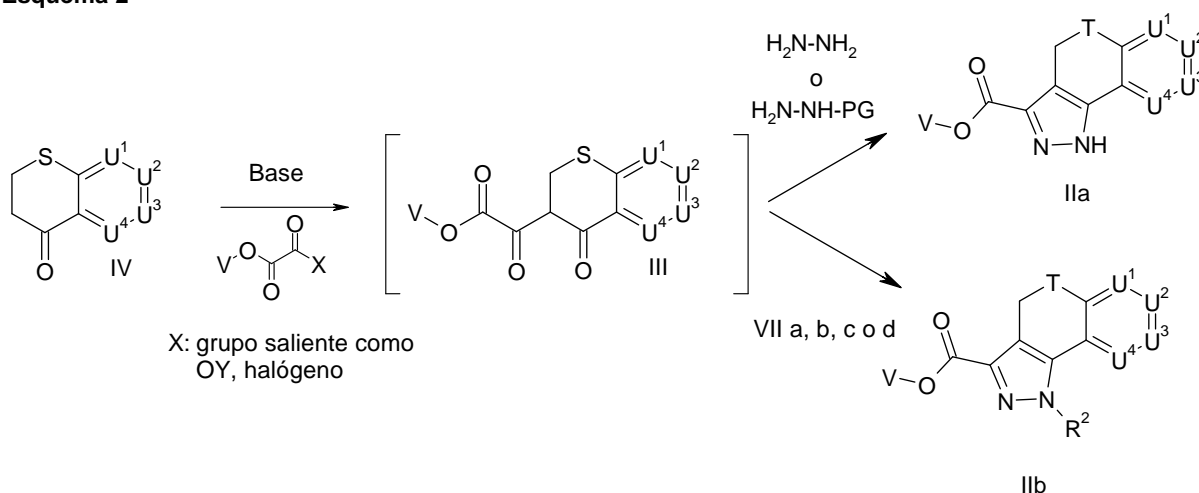
Los compuestos de fórmula (IIa) y fórmula (IIb) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) mediante la ciclación con hidrazina, hidrazinas sustituidas e hidrazinas protegidas, por ejemplo hidrazina con un grupo PG, donde R<sup>2</sup> es como se define anteriormente, respectivamente (esquema 2). Los derivados de hidrazina VII pueden o no estar protegidos con un grupo protector como un grupo Boc. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos (III) con derivados de hidrazina en presencia de un ácido como ácido acético en un solvente adecuado como metanol o etanol a reflujo. Otra condición preferida es el tratamiento de compuestos (III) con derivados Boc-hidrazina en presencia de un ácido como HCl en un solvente adecuado como etanol a reflujo.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante la reacción con V-OCOCO-X, donde V y X son como se define anteriormente, en presencia de una base. Preferiblemente, la base es un metal alcóxido. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IV) con butil-litio y después con V-OCOCO-X en un solvente adecuado como THF, MTBE o tolueno a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente. Preferiblemente, V-OCOCO-X es el oxalato de dietilo. Otras condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IV) con etóxido sódico y después con dietiloxalato en un solvente adecuado como tolueno o MTBE a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb) respectivamente, usando procedimientos de interconversión adecuados como los que se describen más adelante en los ejemplos de este documento, o procedimientos de interconversión convencionales, bien conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb), donde T es S, pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb), donde T es SO o SO<sub>2</sub>, mediante oxidación. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb) mediante peróxido de hidrógeno al 30 % en agua en un solvente adecuado como ácido acético a una temperatura de 100 °C.

## Esquema 2



Los compuestos de fórmula (IV), donde U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son como se define anteriormente (p. ej., U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> indica CR<sup>1</sup>), pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de tipo Friedel-Craft (esquema 3). Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos (V) con cloruro de oxalilo y cloruro de estaño (IV) en un solvente adecuado como diclorometano a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Otras condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos (V) con ácido polifosfórico a una temperatura que oscila entre 80 °C y 120 °C.

Los compuestos de fórmula (IV), donde  $U_1$  indica N y  $U_2$ ,  $U_3$  y  $U_4$  indican  $CR^1$ , pueden obtenerse de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en el Journal of Heterocyclic Chemistry, 37(2), 379-382; 2000.

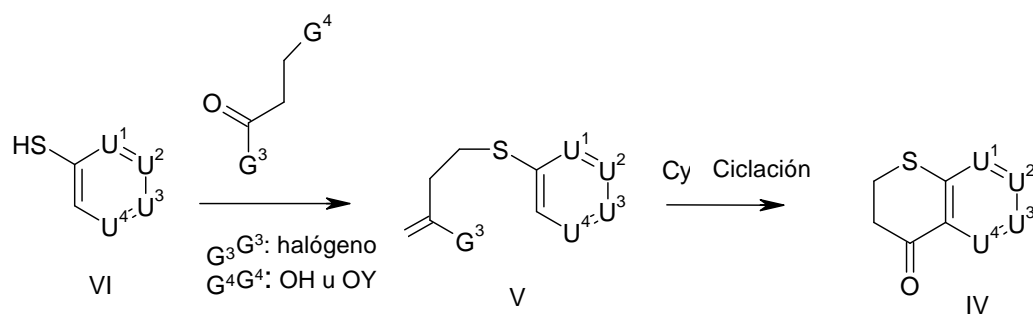
5 Los compuestos de fórmula (IV), donde  $U_3$  indica N y  $U_1$ ,  $U_2$  y  $U_4$  indican  $CR^1$ , pueden obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en el Journal of Heterocyclic Chemistry, 37(2), 379-382; 2000 partiendo de ácido 4-cloronicotínico.

10 Los compuestos de fórmula (IV), donde  $U_1$  indica S y  $U_2$ - $U_3$  y  $U_4$  indican  $CR^1$  para formar un anillo de 5 átomos, pueden obtenerse de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron, 54(21), 5599-5606; 1998.

Los compuestos de fórmula (IV), donde  $U_4$  indica S y  $U_2$ - $U_3$  y  $U_1$  indican  $CR^1$  para formar un anillo de 5 átomos, pueden obtenerse de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron, 54(21), 5599-5606; 1998 partiendo de 3-bromotiofeno.

15 Los compuestos de fórmula (IV), donde  $U_4$  indica N,  $U_1$  indica S y  $U_2$ - $U_3$  indica  $CR^1$  para formar un anillo de 5 átomos, pueden obtenerse de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron, 54(21), 5599-5606; 1998 partiendo de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo.

### 20 Esquema 3



25 Los compuestos de fórmula (V), donde  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$  y  $U_4$  son como se define anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante alquilación. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (VI) con  $G^4$ - $CH_2CH_2CO$ - $G^3$ , donde  $G^4$  es halógeno y  $G^3$  es OH u OY, en el que Y es como se define anteriormente, en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente adecuado como dimetilformamida a una temperatura de 60 °C.

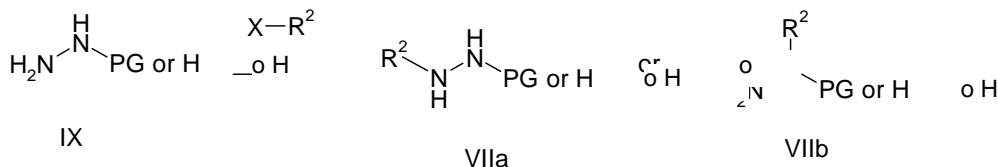
30 En el esquema general 4 se describe la preparación de compuestos de fórmula general (VII). Los compuestos de fórmula (VIIa) o (VIIb), donde  $R^2$  es Ar o Het y PG representa un grupo protector, incluyendo a modo de ejemplos no limitantes, grupos carabamato o grupos alquilo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (IX) y  $R^2$ -X, cuando  $R^2$  es un grupo arilo o heteroarilo. X es entonces un halógeno o un grupo sulfonato y la conjugación es catalizada por un metal como se describe en el Journal of Organic Chemistry, 74(12), 4542-4546; 2009. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IX) con haluro de arilo, preferiblemente derivados de yodo, en presencia de yoduro de cobre y  $Cs_2CO_3$  en un solvente adecuado como DMSO a una temperatura entre 50 °C y 100 °C.

40 Los compuestos de fórmula (VIIa), donde  $G^1CHG^2$  representa  $R^2$ , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante una reacción de reducción (esquema 4B). Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (VIII) con cianoborohidruro sódico en un solvente adecuado como una mezcla de ácido acético y agua a una temperatura entre 0 °C y TA.

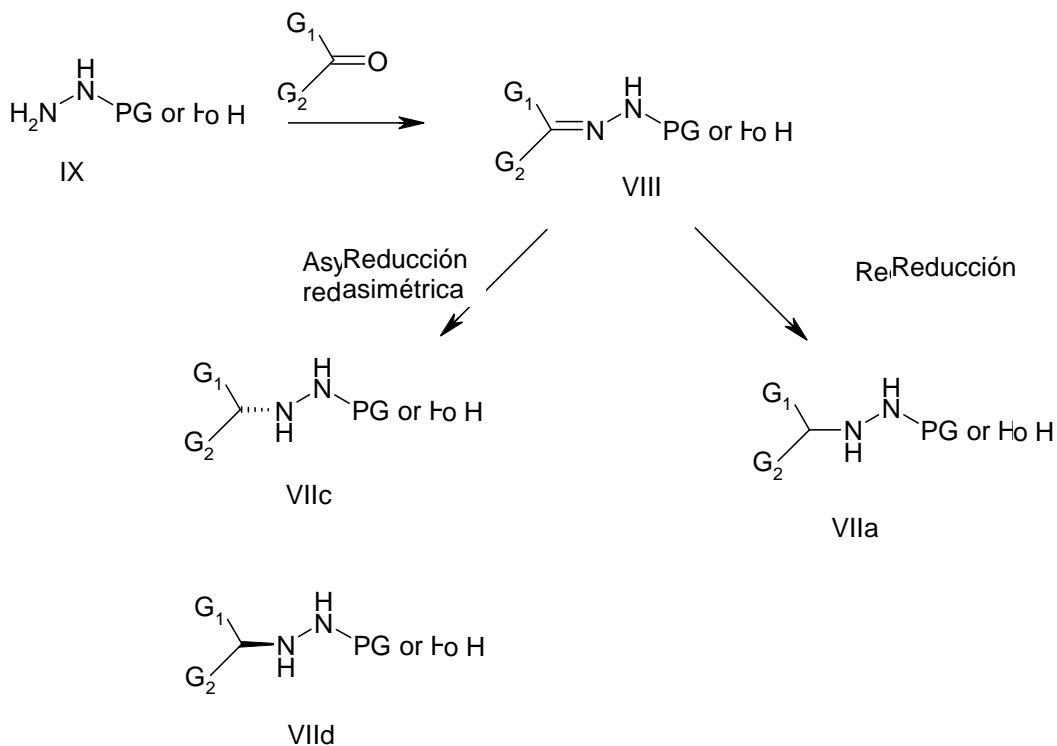
45 Los compuestos de fórmulas (VIIc) y (VIId), donde  $G^1CHG^2$  representa  $R^2$ , se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante la reducción con hidrógeno en presencia de catalizadores o ligandos/catalizadores adecuados. La elección adecuada del ligando y/o catalizador y/o grupo protector puede favorecer la formación de (VIIc) o la formación de (VIId). El uso de condiciones aquirales proporciona compuestos de fórmula (VIIa). Para la reducción quiral, las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (VIII) con bis(cicloocat-1,5-dien)rodio(I) tetrafluoroborato y un enantiómero del ligando Josiphos a una presión de 30 bares de hidrógeno en un solvente adecuado como MeOH a TA.

Los compuestos de fórmula (VIII), donde G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> son independientemente entre sí H o A, o G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> juntos representan Cic, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula G<sup>1</sup>COG<sup>2</sup> mediante la reacción con derivados hidrazina (IX) (esquema 4B). Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de derivados C<sup>1</sup>COG<sup>2</sup> con Boc-hidrazina, en un solvente adecuado como tolueno a una temperatura de 60 °C. Los enantiómeros VIIc y VIId son el resultado de una reducción asimétrica del compuesto VIII. Esta reacción se puede realizar usando una reducción simétrica conocida o uno de los procedimientos detallados más adelante en la parte experimental.

**Esquema 4**



**Esquema 4B**



15

La preparación de compuestos de fórmula general (A), donde R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, T y U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> U<sup>4</sup> son como se define anteriormente, se describe en el esquema general 5. Los compuestos de fórmula (A), donde R<sup>4</sup> es como se define anteriormente, se pueden preparar mediante la reacción de derivados de fórmula (Ic) con compuestos de fórmula R<sup>4</sup>-X, donde X es un halógeno o un grupo sulfonato, o mediante ciclación intramolecular de compuestos de fórmula (Xb). Las condiciones preferidas para la alquilación son el tratamiento de compuestos de fórmula (Ic) con hidruro sódico en un solvente adecuado como THF seguido de la adición de un haluro de alquilo a una temperatura que oscila de 0 °C a 50 °C. Las condiciones preferidas para la ciclación intramolecular son el tratamiento de compuestos de fórmula (Xb) con una fuente de paladio como acetato de paladio, un ligando como trifenilfosfina y una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente adecuado como tolueno a una temperatura que oscila de 80 °C a 110 °C.

Los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse a partir de derivados de fórmula (Xa) tras la reacción de ciclación catalizada por paladio descrita anteriormente o mediante la desalquilación de compuestos de fórmula (A) cuando R<sup>4</sup> es un grupo protector éter alquilo como un grupo MOM. Las condiciones preferidas para la escisión de un grupo protector MOM son el tratamiento de compuestos de fórmula (A) con un ácido adecuado como HCl en un solvente adecuado como dioxano a una temperatura de 100 °C.

30

Los compuestos de fórmula (Xb) se pueden preparar a partir de derivados de fórmula (Xa) mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (Xa) con derivados alquilo R<sup>4</sup>-X, donde X es un halógeno o un grupo sulfonato y donde R<sup>4</sup> es como se define anteriormente. Las condiciones preferidas para la alquilación son el tratamiento de los compuestos de fórmula (Ic) con hidruro sódico en un solvente adecuado como THF seguido de la adición de un haluro de alquilo a una temperatura que oscila de 0 °C a 50 °C.

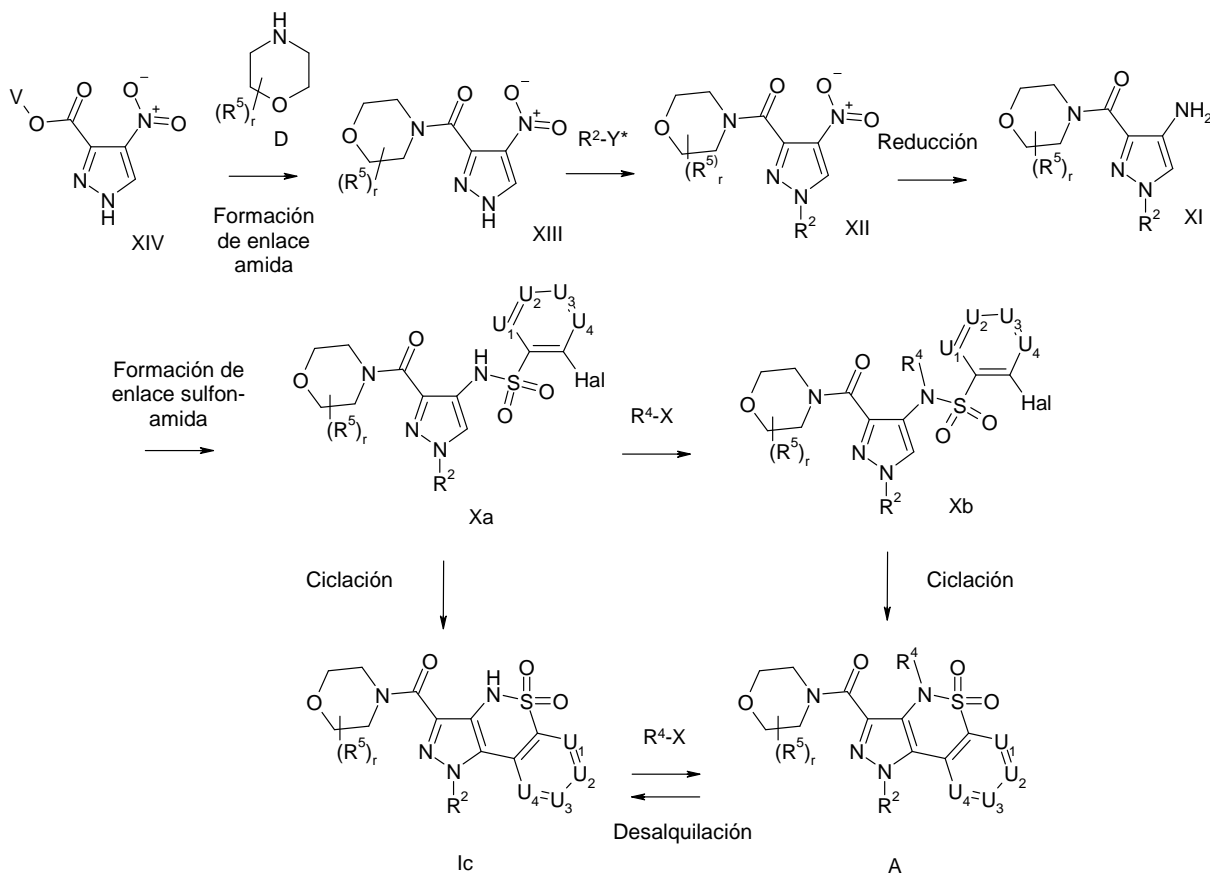
Los compuestos de fórmula (Xa), donde T es SO<sub>2</sub>, se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula (XI) con derivados sulfonilcloruro. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XI) con derivados sulfonil cloruro en un solvente adecuado como DCM en presencia de una base como piridina o TEA a TA.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante una reacción de reducción. Las condiciones preferidas son el tratamiento de derivados nitro (XII) con Pd/C al 10 % en un solvente adecuado como AcOEt bajo una atmósfera de hidrógeno a TA.

Los compuestos (XII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante una reacción de conjugación con compuestos de fórmula R<sup>2</sup>-Y\*, donde Y\* es un ácido borónico o un grupo éster borónico. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (XIII) con un ácido borónico aromático en presencia de una base como TEA y acetato de cobre, en un solvente adecuado como DCM a una temperatura entre TA y 60 °C.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de fórmula (XIV), donde V es como se define anteriormente, siguiendo las condiciones descritas en el esquema general 1.

**Esquema 5**



La preparación de compuestos de fórmula general (B), donde R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, T y U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> son como se define anteriormente, se describe en el esquema general 6. Los compuestos de fórmula (B) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de fórmula (Ic), donde V es como se define anteriormente, siguiendo las condiciones descritas en el esquema general 1.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (IIc) a partir de derivados de fórmula (XV) mediante una reacción de ciclación intramolecular. Las condiciones preferidas para la ciclación intramolecular son el tratamiento de compuestos de fórmula (XV) con CuI en presencia o no de un ligando como *N,N*-dimetilglicina en un solvente adecuado como DMSO a una temperatura que oscila entre 100 °C a 180 °C.

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar mediante sustitución nucleofílica en derivados de fórmula (XVIc) con compuestos de fórmula E, donde T es un grupo tiol y U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> representan CR<sup>1</sup>. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XVIc), donde X son átomos de bromo, R<sup>2</sup> representa un arilo o un heteroarilo y V representa un grupo etilo con un derivado tiol E en presencia de una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente adecuado como ACN a una temperatura que oscila de TA a 90 °C.

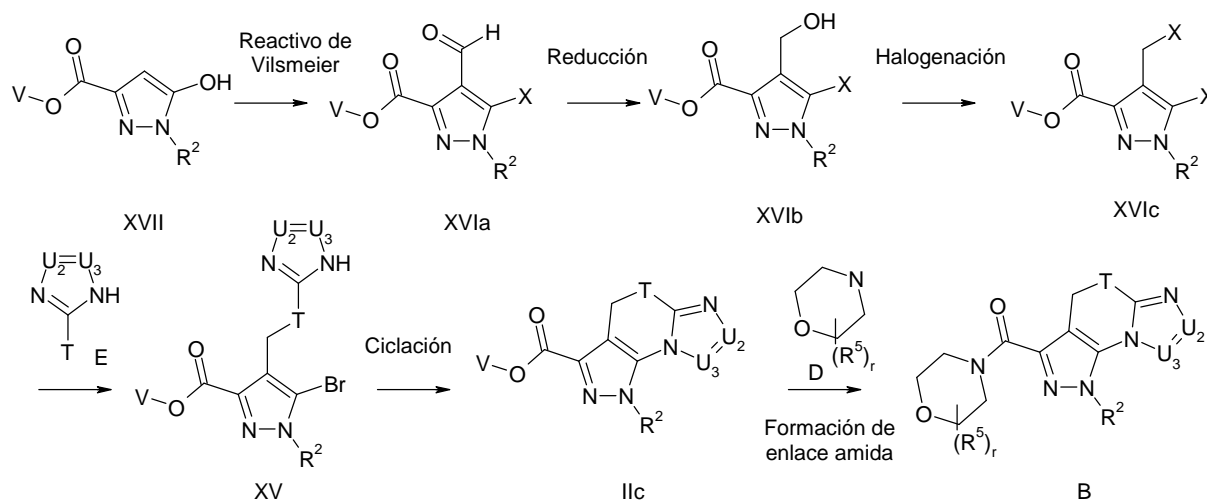
Se pueden preparar compuestos de fórmula (XVIc) a partir de derivados de fórmula (XVIb) mediante una reacción de halogenación. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XVIb) con un agente de bromación como tribromuro de fósforo en un solvente adecuado como Et<sub>2</sub>O a una temperatura que oscila de 0 °C a TA.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (XVIb) a partir de derivados de fórmula (XVIa) mediante una reacción de reducción. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XVIa) con un agente reductor como borohidruro sódico en un solvente adecuado como una mezcla de THF y EtOH a una temperatura entre 0 °C y TA.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (XVIa) a partir de derivados de fórmula (XVII) mediante una reacción de Vilsmeier-Haack. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XVII) con oxibromuro de fósforo y DMF en un solvente adecuado como DCM a una temperatura que oscila de 50 °C a 100 °C.

Se pueden obtener compuestos de fórmula (XVII) a partir de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en *Synthesis* (2003), (15), 2353-2357.

**Esquema 6**



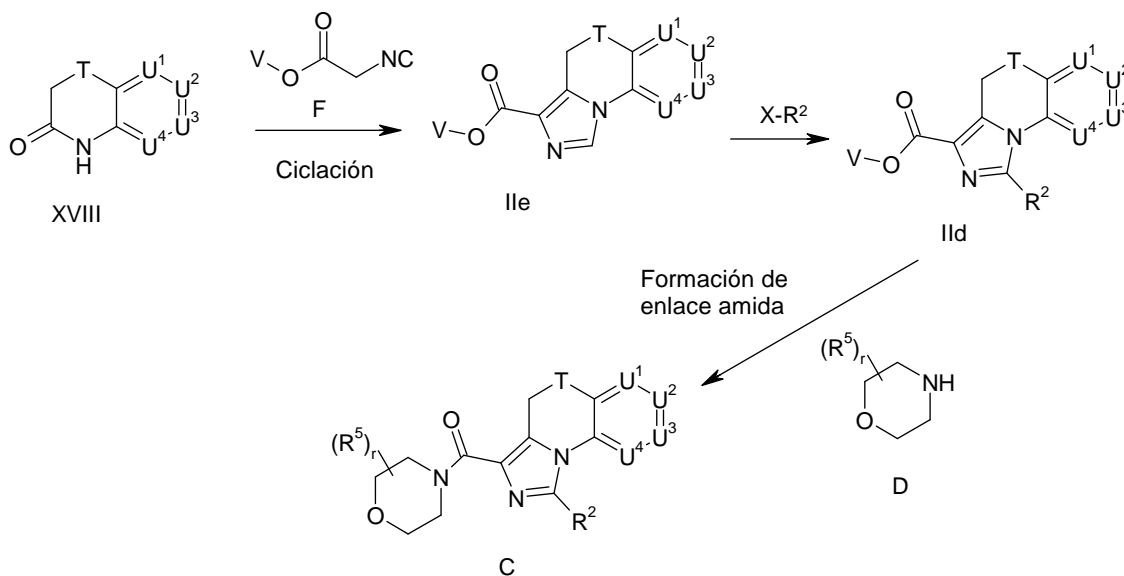
La preparación de compuestos de fórmula general (C), donde R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, T y U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup> son como se define anteriormente, se describe en el esquema general 7. Los compuestos de fórmula (C) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de fórmula (IIc), donde V es como se define anteriormente, siguiendo las condiciones descritas en el esquema general 1.

Los compuestos de fórmula (IIc) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IIe) mediante la reacción con R<sup>2</sup>-X, donde X es un halógeno o un grupo sulfonato. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (IIe) con un haluro de alquilo en presencia de CuI y PdOAc en un solvente adecuado como DMF a una temperatura que oscila entre 100 °C y 150 °C.

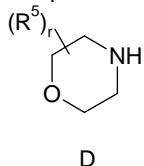
Se pueden obtener compuestos de fórmula (IIe) a partir de compuestos de fórmula (XVIII) mediante una reacción de ciclación con compuestos F, donde V es como se define anteriormente. Las condiciones preferidas son el tratamiento de compuestos de fórmula (XVIII) con una base como *tert*-butóxido de potasio y clorofosfonato de dietilo seguido de la adición de isocianoacetato de etilo en un solvente adecuado como DMF a una temperatura que oscila de 0 °C a TA.

Los compuestos de fórmula (XVIII), donde T, U1, U2, U3 y U4 son como se define anteriormente, pueden obtenerse de fuentes comerciales o siguiendo el procedimiento descrito en el Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(17), 6386-6397.

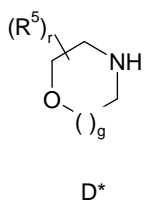
5 **Esquema 7**



10 Se pueden obtener compuestos de fórmula (I\*) siguiendo los procedimientos descritos en los esquemas 1 a 8, donde el compuesto D



se sustituye por compuestos D\*:



15 Donde g es como se define anteriormente.

En una realización específica, la presente invención proporciona un proceso en el que los compuestos de fórmula (I) o (I\*), donde T es S, se oxidan a compuestos de fórmula (I) o (I\*), donde T es SO<sub>2</sub>. Esta etapa de oxidación se realiza usando agentes oxidantes habituales, como mCPBA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o KMNO<sub>4</sub>.

20 Los compuestos de fórmulas (I), (I\*), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (A), (B) y (C) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (A), (B) y (C) respectivamente, usando procedimientos de interconversión adecuados como los que se describen más adelante en los ejemplos de este documento, o procedimientos de interconversión convencionales, bien conocidos por los expertos en la materia.

25 Los compuestos de fórmulas (I), (I\*), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (B) y (C), donde T es S, pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIb), (IIId), (IIe), (B) y (C), donde T es SO o SO<sub>2</sub>, mediante oxidación. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (A), (B) y (C) con peróxido de hidrógeno al 30 % en agua en un solvente adecuado como ácido acético a una temperatura de 100 °C o el tratamiento de compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (A), (B) y (C) con ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente adecuado como DCM a una temperatura entre RT y 50 °C.

Los compuestos de fórmulas (VI), E, F, (IX), XIV), (XVII), (XVIII) y los reactivos de fórmulas  $G^3-CH_2CH_2CO-G^4$ , V-OCOCO-X,  $H_2N-NH-R^2$ ,  $R^2-X$ , derivados morfolina D, D\*,  $R^3-X$  y  $R^4-X$  se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos usando procedimientos como los que se describen más adelante en los ejemplos de este documento, o procedimientos convencionales, bien conocidos por los expertos en la materia.

Si los métodos de síntesis generales establecidos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos según la fórmula (I) y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos de preparación adecuados conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de un solvente apropiado o mediante evaporación de un solvente apropiado.

Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío.

Los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas pueden además obtenerse liberando compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

Las materias primas preferidas para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que se ajustan a la fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, pero contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellas que portan un grupo amino protegido en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que portan un grupo  $R^*-N$ , en los que  $R^*$  indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellas que portan un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que se ajustan a la fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, pero portan un grupo  $-COOR^{**}$ , en el que  $R^{**}$  indica un grupo protector de hidroxilo en lugar de un grupo  $-COOH$ .

También es posible que en la molécula de la materia prima se encuentren diversos grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protegidos presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son por otra parte cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular, de 1 a 8 átomos de carbono.

El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilos derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, especialmente, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo y toliilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcoxycarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc-butoxycarbonilo) y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ («carbобензоxi»), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o de la secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos con de 1 a 20, en particular de 1 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se liberan de sus derivados funcionales (dependiendo de los grupos protectores utilizados) usando, por ejemplo, ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, TFA o ácidos sulfónicos como ácido

5 benceno- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. La temperatura de reacción para la escisión está, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente).

10 Los grupos BOC, OtBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

15 Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con el 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

20 Los ésteres pueden hidrolizarse, por ejemplo, usando HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C.

25 Los grupos amino libres además se pueden acilar de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de acilo, o se pueden alquilar usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

30 La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

35 El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

El término «hidratos de los compuestos» se refiere a compuestos de fórmula (I) asociados con 1, 2, 3 o 4 moléculas de agua. Preferiblemente, los hidratos son mono o dihidratos.

40 También puede hacerse uso aquí de variantes que son conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Si se desea, las materias primas pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se conviertan inmediatamente en los compuestos de fórmula (I).

45 Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas son conocidos en general. Si son nuevos pueden prepararse, sin embargo, mediante métodos conocidos *per se*.

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

50 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

60 En otro aspecto, la invención se refiere a una mezcla de varios compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, preferiblemente una mezcla de 2 a 10 compuestos, más preferiblemente, una mezcla de 2 o 3 compuestos de fórmula (I). En otro aspecto, la invención puede también abarcar isómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, así como isómeros geométricos de compuestos de fórmula (I) o (I\*). La invención también abarca mezclas de isómeros, por ejemplo, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos de compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas.

65 En un aspecto adicional, la invención proporciona derivados, solvatos, hidratos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas.



Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas como se definió anteriormente, como un medicamento.

5 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas como se definió anteriormente, para la preparación de formulaciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes, esclerosis múltiple, cánceres y trastornos relacionados.

10 Dichos compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, metóxido de sodio o potasio y propóxido de sodio o potasio, hidruros de álcalis, como hidruro de sodio o potasio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

40 Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

50 Los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

60 Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o

aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Si un compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas abarcan también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

10 Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre de dicho principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

15 El término «grupo saliente» o «grupos salientes» indica un átomo o grupo de átomos que se escinde, hidroliza o sustituye fácilmente con un reactivo. Los grupos salientes preferidos son halógenos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alcoholatos o ésteres activados.

20 El término «agente reductor» indica un reactivo capaz de donar electrones. Los agentes reductores preferidos son boranos, catecolborano, hidruro de cobre, cobre (valencia menor), cromo (valencia menor), decaborano, DIBAL-H, diborano, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo, hidruro de diisobutilaluminio, borano de dimetilsulfuro, DMSB, Fe, formaldehído, ácido fórmico, éster Hantzsch, hidrazina, hidrógeno, indio (valencia menor), hierro, isopropanol, LAH, litio, hidruro de litio y aluminio, tetrahidridoaluminato de litio, LiBH<sub>4</sub>, magnesio, manganeso, ácido 3-mercaptopropiónico, 3-MPA, neodimio (valencia menor), níquel, borohidruro de níquel, niobio (valencia menor), fenilsilano, PMHA; polimetilhidroxiloxano, potasio, 2-propanol, Red-Al, rongalita, samario (valencia menor), silanos, sodio, bis(2-metoxietoxi)aluminohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, ditionito de sodio, hidrosulfito de sodio, hidroximetanosulfonato de sodio, tetrahidrobórato de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, estroncio, tetrametildisiloxano, hidruros de estaño, titanio (valencia menor), TMDSO, tributilo de estaño, hidruro de tributilestaño, triclorosilano, trifenilfosfina, trifenilfosfito, trietilsilano, tris(trimetilsilil)silano, TTMSS, cinc.

35 El término «derivados profármacos» o «profármaco» se considera que significa compuestos de fórmula (I) o (I\*) que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

40 El término «metabolito» designa compuestos de fórmula (I) o (I\*) que se han modificado dentro del organismo, mediante reacciones que se producen de forma natural en el cuerpo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden aparecer en forma racémica u ópticamente activa.

45 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

50 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetónitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

60 La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (I\*) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades asociadas con trastornos de fosfoinosítido 3-quinasas.

La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (I\*) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, cánceres y trastornos relacionados.

5 En particular, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (I\*) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la artritis reumatoide, asma y otras enfermedades autoinmunes seleccionadas entre encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, antitransglutaminasa, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, esquizofrenia, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, granulomatosis de Wegener.

20 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (I\*) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, lupus, dermatomiositis, neuropatías autoinmunes, púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, rechazo de trasplante de médula ósea u órganos o enfermedad de injerto contra huésped, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, uveítis, uveítis posterior, fiebre reumática inflamatoria y enfermedades cutáneas hiperproliferativas, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, areata, queratoconjuntivitis, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, cáncer de pulmón, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno C4, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Parkinson.

30 También se describe el uso de compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas en combinación con al menos un principio activo de medicamento adicional, preferiblemente los medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes como metotrexato, leflunomida, rituxan, o enbrel (etanercept) similar a anti-TNF, remicade (infliximab), humira (adalimumab) o con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; mizoribina; añadir micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captoprilo; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de flupredneno; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimús; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónico de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de la selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

50 La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en combinación con al menos un compuesto activo de medicamento adicional, preferiblemente medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer en el que dichos compuestos antineoplásicos se seleccionan entre aquellos bien conocidos por un experto en la materia relacionada.

65 Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina humana y veterinaria.



Realización 2: Un compuesto de fórmula (I) según la realización 1 para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades asociadas con trastornos de las fosfoinosítido 3-quinasas.

5 Realización 3: Un compuesto según la realización 2 en el que la enfermedad es enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, cáncer o esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

10 Realización 4: Un compuesto según la realización 3 en el que la enfermedad autoinmune se selecciona entre el grupo compuesto por asma, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, antitransglutaminasa, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, granulomatosis de Wegener.

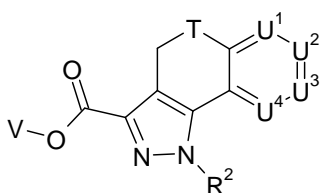
20 Realización 5: Un kit compuesto por envases independientes de:  
a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas la proporciones y  
b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

25 Realización 6: Una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1 a 5.

30 Realización 7: Una composición farmacéutica según la realización 6 en la que los compuestos de fórmula (I) se combinan con al menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes.

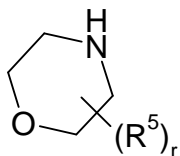
35 Realización 8: Una composición farmacéutica según la realización 7 en la que los compuestos de fórmula (I) se combinan con al menos un agente inmunomodulador adicional.

Realización 9: Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I) según las realizaciones 1 a 5, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H, que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IIb)



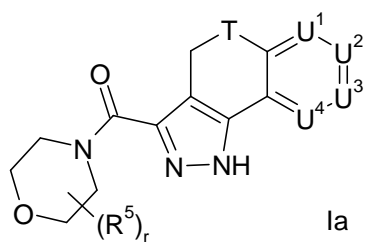
IIb

40 donde V es H o Y, y donde R<sup>2</sup>, T, Y y U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son como se define en la realización 1, con un derivado morfolina D:



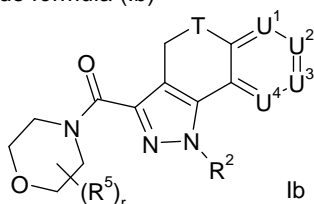
D

donde R<sup>5</sup> y r son como se define en la reivindicación 1, o hacer reaccionar compuestos de fórmula (Ia)



donde  $R^5$ ,  $r$ ,  $T$  y  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$  y  $U_4$  son como se define en la realización 1 con compuestos de fórmula  $R^2$ -X, donde  $R^2$  es como se define en la realización 1 y X es un grupo saliente.

- 5 Realización 10: Un proceso según la realización 9 que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ib)



donde  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $r$ ,  $T$  y  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$  y  $U_4$  son como se define en la realización 1, con  $R^3$ -X y  $R^4$ -X,

- 10 donde X es un grupo saliente y  $R^3$  y  $R^4$  son como se define en la realización 1.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de relleno. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los

agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isosteárico etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilspartamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar conjugados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

30 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según el protocolo pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

35 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y especialmente típico en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto *per se*.

50 También se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionados con PI3K, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas. Preferiblemente el método es un método en el que el trastorno asociado con PI3K es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva o cáncer. También se describe un método de tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas en una cantidad que es eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. Preferiblemente, el método es un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. También se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. Además se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis,



dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborréica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampoloso, epidermólisis ampolosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular,

5 úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades

10 intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica

15 autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar, sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis,

20 alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando la germinación del pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón,

25 enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentaria, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampolosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de

30 histamina o leucotrieno-C<sub>4</sub>, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, o anoxia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de

35 Parkinson, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Los compuestos preferidos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas muestran una CI<sub>50</sub> para la unión a PI3K de menos de aproximadamente 5 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μM.

40 Los compuestos según la fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque

45 estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia.

50

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma

55 convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de un compuesto de fórmula (I), (I\*) y fórmulas relacionadas, que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

60

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

**PARTE EXPERIMENTAL**

La RMN <sup>1</sup>H se registró en espectrómetros de 400 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente ( $\delta = 2,49$  ppm para RMN <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los datos de RMN <sup>1</sup>H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos).  
 5 La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

Los datos de RMN, HPLC y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se registraron mediante:  
 RMN: Bruker DPX-300, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna.

10 HPLC: Waters Alliance 2695, columna Waters XBridge C8 3,5  $\mu$ m 4,6 x 50 mm, condiciones: solvente A (H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %), solvente B (ACN con TFA al 0,05 %), gradiente 5 % de B a 100 % de B en 8 min, detección UV con PDA Water 996 (230-400 nm).

Método de CLEM: TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O, B: TFA al 0,1 % en ACN Caudal: 2,0 ml/min Columna: Xbridge C8 (50\*4,6 mm; 3,5  $\mu$ ).

15 UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m 2,1 x 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), gradiente de 5 % de B a 100 % de B durante 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ, modos ESI positivo y negativo, voltaje del cono 30 V).

20 Purificación mediante Autoprep: las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizan en un sistema Fractionlynx de autopurificación dirigida por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD, 19 x 100 mm de 5  $\mu$ m, siempre que no se indique otra cosa. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O o ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (0,1 %).

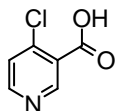
25 HPLC analítica quiral: Waters Alliance 2695, columna Waters Chiralcel OJ-H, OB-H, OD-H, OZ-H o Chiralpak AD-H, AS, IA-3, IB, IC-3, AY-H o (SS) Whelk 01, (RR) Whelk 01

Chiralcel OJ-H, OB-H, OD-H, OZ-H o Chiralpak AD-H, AS, IA-3, IB, IC-3, AY-H de Chiral Technologies o (SS) Whelk -01 de Regis Technologies en un sistema Alliance (Waters) con un caudal de 1 ml min detección UV con PDA Water 996 (230-400 nm).

30 Las separaciones mediante cromatografía quiral se han realizado con fase estacionaria elegida entre Chiralcel OJ-H, OD-H o Chiralpak AD-H, IC-3, AY-H o Welk 01 en un sistema de gestión de muestras 2777C PAL, Prep LC 4000 usando un detector 2487 Dual de Waters y un colector de fracciones III de Waters que funciona con el software Fraction lynx o en Hipersep 80 (proveedor: NOVASEP), longitud de onda de detección entre 305 y 320 nm.

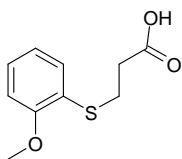
35 Los alfa D se determinaron en un Polarimeter Jasco P-2000 a 25 °C usando Spectra Manager como software .

Los centros quirales del material enantioméricamente enriquecido se han dibujado arbitrariamente. Los enantiómeros aislados se han denominado «enantiómero (A)» y «enantiómero (B)» arbitrariamente.

**40 Compuestos intermedios****Compuesto intermedio A.0: ácido 4-cloronicotínico**

45 El clorhidrato de 4-cloropiridina (25 g) se neutraliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (10 %) y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener 4-cloropiridina (19 g). A una solución de diisopropilamina (31 ml; 217,6 mmol) en THF seco se añade n-butil-litio (115 ml; 184,1 mmol) gota a gota a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añade lentamente una solución de 4-cloropiridina (19 g; 167,4 mmol)  
 50 en THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 1 hora a -78 °C antes de la adición de CO<sub>2</sub> sólido, se deja atemperar hasta TA y se agita a TA durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se acidifica con solución ac. de HCl (1,5 N) enfriada en hielo. El precipitado se filtra a presión reducida y se seca toda la noche al vacío para obtener 15 g (57 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  13,83 (sa, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H).  
 55

**Procedimiento A****Compuesto intermedio A.1: ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]propanoico**



5 A una solución de 2-metoxitiofenol (5,0 g; 3,56 mmol) en DMF (125 ml) se añade carbonato potásico (14,76 g, 10,69 mmol, 3 Eq) a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, a continuación se añade ácido bromopropiónico (6,0 g; 3,92 mmol; 1,1 Eq) y la mezcla resultante se agita durante 90 minutos a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en agua y posteriormente se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con solución ac. de HCl y el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener 5,7 g (75 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

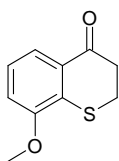
10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,23-7,16 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 213,0. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 3,59 min.

15 **Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento A**

<b><u>Compuesto intermedio A.2: ácido 3-[(3-bromofenil)tio]propanoico</u></b>	
	12 g (87 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 12,41 (sa, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H).
<b><u>Compuesto intermedio A.3: ácido 3-[(3-(trifluorometil)fenil)tio]propanoico</u></b>	
	12 g (87 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 12,39 (sa, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 3,24-3,20 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,56-2,53 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H).
<b><u>Compuesto intermedio A.4: ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]propanoico</u></b>	
	12 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 12,32 (sa, 1H), 7,34-7,31 (dd, <i>J</i> = 2,1, 8,8 Hz, 2H), 6,93-6,89 (dd, <i>J</i> = 1,9, 8,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,00 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,44-2,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H).
<b><u>Compuesto intermedio A.5: ácido 4-[(2-carboxietil)tio]nicotínico</u></b>	
	15 g (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): d 13,30 (sa, 1H), 12,50 (sa, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,33-3,13 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H).
<b><u>Compuesto intermedio A.6: ácido 3-[(2-clorofenil)tio]propanoico</u></b>	
	17,5 g (97 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 53,3 %; tR: 1,42 min. EM (ESI <sup>-</sup> ): 214,8.

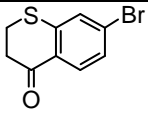
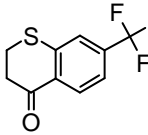
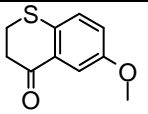
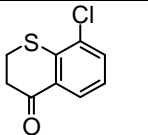
**Procedimiento B**

**Compuesto intermedio B.1: 8-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona**



5 A una solución de ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]propanoico (5,0 g; 23,6 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0 °C se añade cloruro de oxalilo (6,01 g; 4,09 ml; 47,2 mmol; 2 Eq) seguido de algunas gotas de DMF. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el solvente se elimina a presión reducida. A una solución de ácido clorhídrico en DCM (150 ml) a 0 °C se añade una solución de cloruro de estaño(IV) en DCM (26 ml; 1 M; 26,0 mmol; 1,1 Eq) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/hexano 4/6) para obtener 3,2 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,59-7,57 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 196,0. HPLC (máx. absor.) 89,4 %; t<sub>R</sub>: 3,36 min.

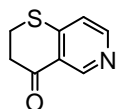
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento B

<b>Compuesto intermedio B.2: 7-bromo-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona</b>	
	6 g del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 7,84-7,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41-7,39 (dd, <i>J</i> = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 2H).
<b>Compuesto intermedio B.3: 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona</b>	
	4 g del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,12-8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,52 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 3,40-3,39 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,97-2,95 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H).
<b>Compuesto intermedio B.4: 6-metoxi-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona</b>	
	rendimiento de 4,5 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 7,45 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,12-7,09 (dd, <i>J</i> = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H).
<b>Compuesto intermedio B.5: 8-cloro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona</b>	
	8 g del compuesto del título como un sólido de color naranja pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,92-7,96 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,21-7,29 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 94,8 %; t <sub>R</sub> : 3,02 min.

15

### Procedimiento C

#### Compuesto intermedio C.1: 2,3-dihidro-4H-tiopirano[3,2-c]piridin-4-ona



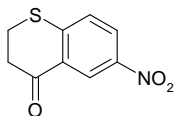
20

Seguendo el procedimiento C (tiocranona), se obtiene 2,3-dihidro-4H-tiopirano[3,2-c]piridin-4-ona a partir del ácido 4-[(2-carboxietil)tio]nicotínico para obtener 1,4 g del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,41-8,40 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,41-7,39 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H).

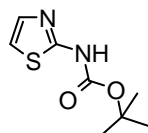
#### Procedimiento D

##### 5 Compuesto intermedio D.1: 6-nitro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona



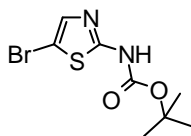
10 A 4-nitrotiofenol (5,0 g; 3,22 mmol) en 40 ml de DMF se añadió carbonato potásico (13,4 g; 9,69 mmol; 3 Eq) a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió ácido bromopropiónico (5,43 g; 3,54 mmol; 1,1 Eq) y la agitación continuó durante 90 minutos a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Al final, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo para eliminar impurezas no polares. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado y de nuevo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillento (7,3 g). A este aceite amarillento (1,0 g; 4,44 mmol) se añadió ácido polifosfónico (15,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el solvente se eliminó a alto vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (1:7 acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8,94 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H). EM (ESI+): 210,0. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 5,44 min.

##### 20 Compuesto intermedio D.2: 1,3-Tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



25 A una suspensión de 2-aminotiazol (50 g; 499 mmol; 1 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) en acetonitrilo (125 ml) se añade boc anhídrido (130,6 g; 599 mmol; 1,2 eq.) durante un periodo de 30 min a TA. A continuación, la mezcla de reacción se agita a TA durante toda la noche. La masa de reacción se concentra a continuación y se reparte entre EtOAc y agua en cuyo momento precipita el sólido y se filtra para obtener 40 g del producto. La capa orgánica se lava con salmuera, se separa y se seca sobre sulfato sódico, y se concentra para obtener el producto (50 g) que se mezcla con el producto obtenido inicialmente para obtener 90 g (90 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  11,41 (sa, 1H), 7,34-7,33 (d,  $J = 3,56$  Hz, 1H), 7,13-7,12 (d,  $J = 3,56$  Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

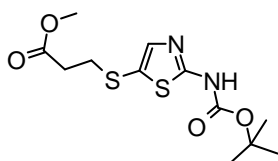
##### 30 Compuesto intermedio D.3: (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



35 Se toma 1,3-tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (90 g; 449,8 mmol; 1 eq.) en THF (1,4 l) al que se añade *N*-bromosuccinimida (88,06 g; 494,8 mmol; 1,1 eq.) en porciones. A continuación, la mezcla de reacción se agita a TA durante toda la noche. La masa de reacción se concentra para eliminar el THF. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el producto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  11,73 (sa, 1H), 7,42 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

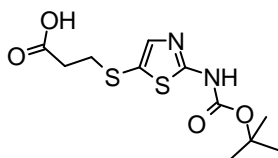
##### 40 Compuesto intermedio D.4: metil-3-({2-[*tert*-butoxicarbonil]amino}-1,3-tiazol-5-il}tio)propanoato

45



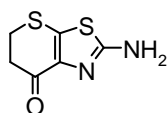
5 Se toman *tert*-butil-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbamato (12 g; 43,17 mmol; 1 eq.), metiléster del ácido 3-mercapto propiónico (5,7 g; 47,4 mmol; 1,1 eq.), tris(dibencilidenacetona)di Pd(0) (1 g; 1,07 mmol; 0,025 eq.), 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino) xanteno (1,24 g, 2,15 mmol, 0,05 eq.) y *N,N*-diisopropil etil amina (11,15 g; 86,34 mmol; 2 eq.) en 1,4-dioxano (200 ml) degaseado en un tubo a presión y se calienta en condiciones de sellado a 125 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de celite, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 9,5 g (69 %) del producto. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,64 (sa, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,90-2,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,59-2,55 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

10 **Compuesto intermedio D.5: ácido 3-({2-[*tert*-butoxicarbonil]amino}-1,3-tiazol-5-il}tio)propanoico**



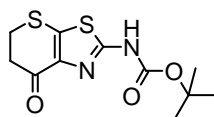
15 Se toma metil-3-({2-[*tert*-butoxicarbonil]amino}-1,3-tiazol-5-il}tio)propanoato (9,5 g; 29,8 mmol; 1 eq.) en THF/H<sub>2</sub>O (3:1) y LiOH (1,87 g; 44,75 mmol; 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a TA durante toda la noche, tras lo cual se evapora al vacío, luego se diluye con agua y se acidifica con ácido cítrico a pH (5-6) y el sólido formado se filtra, se lava con agua y se seca para obtener 8 g (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,82 (sa, 2H), 7,38 (s, 1H), 2,86-2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,48-2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

20 **Compuesto intermedio D.6: 2-amino-5,6-dihidro-7H-tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ona**



25 Se toma 3-({2-[*tert*-butoxicarbonil]amino}-1,3-tiazol-5-il}tio)propanoico (8 g; 26,31 mmol; 1 eq) en ácido polifosfórico (80 g) y se calienta a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua enfriada en hielo y se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> y se filtra el sólido formado. El sólido se disuelve en EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,21 (sa, 2H), 3,39-3,35 (m, 3H), 2,72-2,69 (m, 3H).

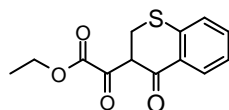
30 **Compuesto intermedio D.7: *tert*-butil-(7-oxo-6,7-dihidro-5H-tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il)carbamato**



35 A una solución de 2-amino-5,6-dihidro-7H-tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ona (3 g; 16,1 mmol; 1 eq) en DMF (60 ml) se añade dimetilamino piridina (0,075 g). La mezcla de reacción se enfría con hielo y se añade boc anhídrido (7,02 g; 32,2 mmol; 2 eq) y se agita a TA durante 48 horas. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,80 (sa, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,81-2,77 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (ESI+): 287,0. HPLC (máx. absor.): 96,63 %; tR 3,95 min.

40 **Procedimiento E**

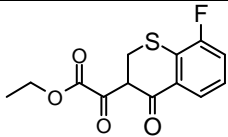
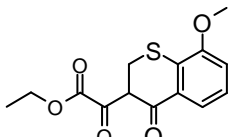
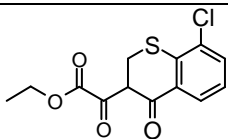
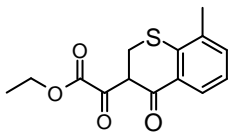
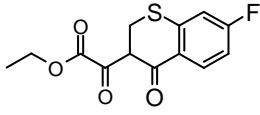
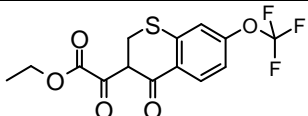
**Compuesto intermedio E.1: oxo(4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)acetato de etilo**

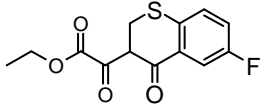
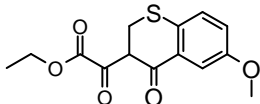
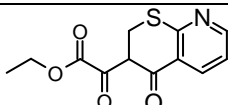
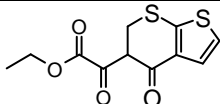


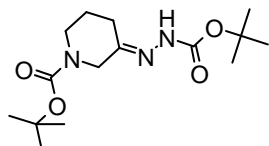
45 Se añade gota a gota una solución de dietiloxalato (30,9 ml; 228,34 mmol; 1,5 eq.) en tolueno (250 ml) a 0 °C a una solución de etóxido sódico al 21 % p/p en EtOH (9,87 g; 182,67 mmol; 2 eq.). Se añade gota a gota una solución de tiocroman-4-ona (25 g; 152,23 mmol; 1 eq.) en tolueno (250 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se deja atemperar hasta TA. Después de agitar durante toda la noche, el solvente se elimina y se añade DCM (200 ml) y agua (200 ml). La capa

acuosa se lava con DCM y a continuación se acidifica a pH = 1-2 con HCl 5 N (~50 ml). El producto se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el solvente para obtener 39,4 g (98 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. EM (ESI+): 265,9.

5 Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento E

<b>Compuesto intermedio E.2: (8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	15 g (97 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. EM (ESI+): 283,06.
<b>Compuesto intermedio E.3: (8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	23,5 g (100 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 51,4 %; tR 4,55 min. EM (ESI+): 295,0
<b>Compuesto intermedio E.4: (8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	12 g (100 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 298,95.
<b>Compuesto intermedio E.5: (8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	37 g (94 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 278,9.
<b>Compuesto intermedio E.6: (7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	17,2 g (cant.) del compuesto del título como un aceite que cristaliza lentamente. HPLC (máx. absor.) 74,5 %; tR: 4,73 min. EM (ESI+): 294,96
<b>Compuesto intermedio E.7: oxof[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il]acetato de etilo</b>	
	3 g (93 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,99 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 1,30-1,23 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 74,4 %; tR: 5,24 min. EM (ESI+): 349,14
<b>Compuesto intermedio E.8: éster etílico del ácido (6-fluoro-4-oxo-tiocroman-3-il)-oxo-acético</b>	

	22 g (71 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 1,28-1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+) 282,0. HPLC (máx. absor.): 93,14 %; tR 3,81 min.
<b>Compuesto intermedio E.9: (6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	30 g del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 7,39-7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,82-3,81 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 3H). EM (ESI+): 293,0. HPLC (máx. absor.): 93,73 %; tR 3,72 min.
<b>Compuesto intermedio E.10: etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato</b>	
	4,0 g como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): □ 8,27-8,61 (1H, t, J = 2,72 Hz), 8,05-8,03 (1H, c), 7,12-7,095 (1H, m), 3,9-3,8 (2H, m), 3,9-3,7 (2H, t, J = 7,12 Hz); 1,14-1,10 (m, 3H). EM (ESI+): 266,0.
<b>Compuesto intermedio E.11: oxo(4-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopirano-5-il)acetato de etilo</b>	
	1,1 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo oscuro. EM (ESI+): 270,6.

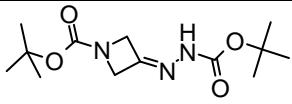
**Procedimiento F****Compuesto intermedio F.1: (3E)-3-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5

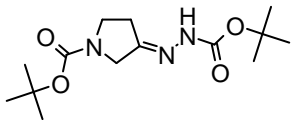
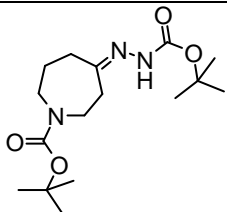
10

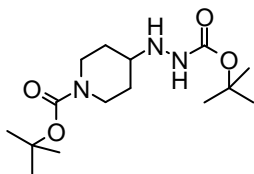
Se disuelve 1-boc-3-piperidona (25 g; 125,47 mmol; 1,00 eq.) en tolueno (250 ml) al que se añade *terc*-butil-carbazato (16,58 g; 125,47 mmol; 1,00 eq.) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se recoge en acetato de etilo (100 ml) y heptano (100 ml), y la suspensión se calienta, luego se enfría hasta TA y la suspensión se filtra y se seca para obtener 15 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. EM (ESI-): 311,9.

Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento F

<b>Compuesto intermedio F.2: 3-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo</b>	
	25 g (84 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 10,19 (sa, 1H), 4,49-4,48 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).



<b>Compuesto intermedio F.3: (3E)-3-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)hidrazono]pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b>	
	1,12 g (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 9,66 (sa, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).
<b>Compuesto intermedio F.4: (4Z)-4-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)hidrazono]azepan-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b>	
	1 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 9,66 (sa, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

**Procedimiento G****Compuesto intermedio G.1: 4-[2-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

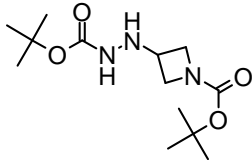
5

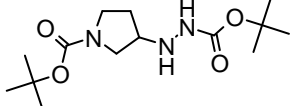
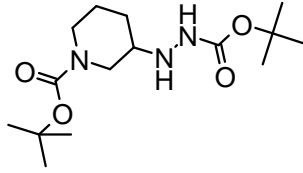
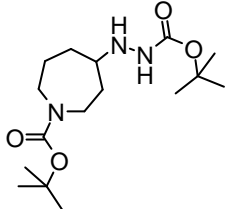
A 4-[(*tert*-butoxicarbonil)hidrazono]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,7 g; 50,1 mmol; 1 eq.) en agua (78,5 ml) y ácido acético glacial (78,5 ml) se añade cianoborohidruro sódico (3,15 g; 50,1 mmol; 1 eq.) y la mezcla de reacción se agita a TA toda la noche. Los solventes se eliminan hasta casi la sequedad y el producto se extrae con AcOEt. La fase orgánica combinada se lava con NaOH (1 M), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para obtener: 14,1 g (89 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 4,61-4,14 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 2H), 3,08-2,67 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,22-0,98 (m, 2H).

10

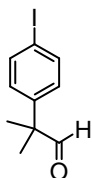
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento G

15

<b>Compuesto intermedio G.2: 3-[2-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)hidrazino]azetidín-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b>	
	18 g (90 %) del compuesto del título como un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,35 (sa, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (s, 9H). HPLC (máx. absor.): 99,88 %; tR 3,93 min.
<b>Compuesto intermedio G.3: 3-[2-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)hidrazino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b>	

	<p>14 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): □ 8,17-8,15 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,14 (sa, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,03-2,82 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H). EM (ESI+): 503,3. HPLC (máx. absor.) 99,02 %; tR: 2,57 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio G.4: 3-[2-(terc-butoxycarbonyl)hidrazino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</b></p>	
	<p>15 g (99 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,17 (sa, 1H), 4,38 (sa, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,66-2,5 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 1,74-1,71 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H). EM (ESI+): 216,2. HPLC (máx. absor.): 90,75 %; tR 5,33 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio G.5: 4-[2-(terc-butoxycarbonyl)hidrazino]azepan-1-carboxilato de terc-butilo</b></p>	
	<p>1 g (99 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,32 (sa, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,15-3,13 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,37 (s, 18H).</p>

**Compuesto intermedio G.6: 2-(4-yodofenil)-2-metilpropanal**

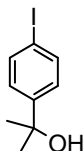


5

10

A una solución de 2-(4-yodofenil)-2-metilpropanonitrilo (19 g; 0,066 mol) en tolueno (150 ml) se añade hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en THF, 200 ml, 0,199 mol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a TA durante 12 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se detiene con sulfato sódico saturado (100 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 9,48 (s, 1H), 7,74-7,72 (t, J = 4 Hz, 2H), 7,11-7,09 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H). EM (ESI+): 276,0.

15

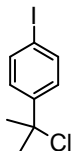


20

A una solución de bromuro de metilmagnesio (59 ml; 3 M en THF; 17 mmol) en THF (100 ml) se añade metil-4-yodobenzoato (20 g; 76,2 mmol) en THF (100 ml) en gotas a -78 °C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 min y luego se añade una segunda porción de bromuro de metilmagnesio (59 ml; 3 M en THF; 17 mmol) en gotas a -78 °C. La mezcla resultante se agita durante otras 2 h y se detiene con solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua (100 ml),

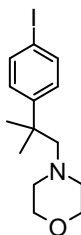
salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para obtener 18 g (90 %) del compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,63-7,617 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 2H), 7,27-7,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,071 (s, 1H), 1,37 (s, 6H).

5 **Compuesto intermedio G.8: 1-(1-cloro-1-metiletil)-4-yodobenceno**



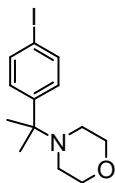
10 A una solución de 2-(4-yodofenil)propan-2-ol (15 g; 0,057 mol) en DCM seco (150 ml) se añade cloruro de tionilo (8,4 ml, 7 mmol) en gotas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 40 °C durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluye con DCM (100 ml), se lava con bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El producto sin procesar se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para obtener 15 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,73-7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,92 (s, 6H).

15 **Compuesto intermedio G.9: 4-[2-(4-yodofenil)-2-metilpropil]morfolina**



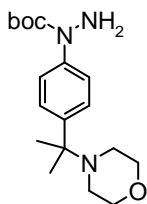
20 A una solución de 2-(4-yodofenil)-2-metilpropanal (7 g; 0,025 mol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añade morfolina (4,4 ml; 0,051 mol) en gotas a 0 °C. Después de 10 min, se añade NaBH<sub>3</sub>CN (2 g; 30 mmol) en porciones a 0 °C seguido de ácido acético (500 μl). La mezcla de reacción se agita durante 1 h más a la misma temperatura y luego a TA durante 10 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se detiene con bicarbonato sódico al 10 % (50 ml) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (éter de petróleo y EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,61-7,59 (c, *J* = 1,8, 6,6 Hz, 2H), 7,19-7,17 (c, *J* = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 3,42-3,40 (m, 4H), 2,38-2,36 (d, 2H), 2,17-2,15 (m, 4H), 1,21 (s, 6H). EM (ESI+): 346,0.

30 **Compuesto intermedio G.10: 4-[1-(4-yodofenil)-1-metiletil]morfolina**



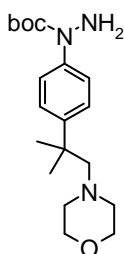
35 A una solución de 1-(1-cloro-1-metiletil)-4-yodobenceno (2 g; 7 mmol) en morfolina (10 ml) se añade KI (0,5 g). La mezcla de reacción se irradia con microondas durante 20 min a 160 °C (x10). Las mezclas de reacción combinadas se disuelven en EtOAc, se lavan en agua y salmuera y se secan sobre sulfato sódico. El solvente se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,65-7,63 (dd, *J* = 2, 6,8 Hz, 2H), 7,30-7,28 (dd, *J* = 2, 6,8 Hz, 2H), 3,53-3,65 (t, 4H), 2,33-2,31 (t, 4H), 1,22 (s, 6H).

40 **Compuesto intermedio G.11: 1-[4-(1-Metil-1-morfolin-4-iletil)fenil]hidrazincarboxilato de terc-butilo**



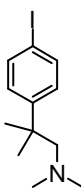
5 A una solución de 4-[1-(4-yodofenil)-1-metiletil]morfolina (3,4 g; 10 mmol) en DMSO (35 ml) se añade carbonato de cesio (5,1 g; 15 mmol) y carbazato de *terc*-butilo (1,5 g; 11 mmol) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a TA, tras lo cual se añade yoduro de cobre(I) (0,1 g; 0,5 mol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfría hasta TA, se diluye con agua y se extrae con MTBE. La capa orgánica combinada se concentra al vacío y se purifica mediante un proceso ácido-base usando ácido cítrico al 10 %, bicarbonato sódico y MTBE para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,37 (s, 4H), 5,00 (sa, 2H), 3,54-3,521 (m, 4H), 2,35-2,33 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 6H). EM (ESI+): 249,0. HPLC (máx. absor.): 96,0 %; tR 2,57 min.

**Compuesto intermedio G.12: 1-[4-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)fenil]hidrazincarboxilato de *terc*-butilo**



15 A una solución de 4-[2-(4-yodofenil)-2-metilpropil]morfolina (3,2 g; 0,092 mol) en DMSO (30 ml) se añade carbonato de cesio (4,6 g; 0,013 mol) y carbazato de *terc*-butilo (1,35 g; 0,010 mol) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a TA, tras lo cual se añade yoduro de cobre(I) (0,09 g; 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno, después de enfría hasta TA, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se purifica mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, éter de petróleo y EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,34-7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,28-7,25 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 4,98 (sa, 2H), 3,42-3,40 (m, 4H), 2,36 (s, 2H), 2,17-2,15 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 6H). EM (ESI+): 350,0. HPLC (máx. absor.): 91 %; tR 6,38 min.

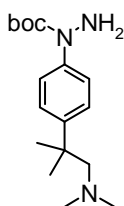
**Compuesto intermedio G.13: [2-(4-yodofenil)-2-metilpropil]dimetilamina**



30 A una solución de 2-(4-yodofenil)-2-metilpropanal (7 g; 0,025 mol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añade dimetilamina (2 M en THF; 46 ml; 92 mmol) en gotas a 0 °C. Después de 10 min, se añade NaBH<sub>3</sub>CN (1,8 g; 27 mmol) en porciones a 0 °C seguido de ácido acético (500 µl). La mezcla de reacción se agita durante 1 h más a la misma temperatura y luego a TA durante 10 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se detiene con bicarbonato sódico al 10 % y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (éter de petróleo y EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 7,62-7,60 (c, *J*<sub>1</sub>=4 Hz, *J*<sub>2</sub>=8 Hz, 2H), 7,17-7,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,35 (s, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,20 (s, 6H).

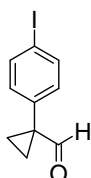
**Compuesto intermedio G.14: 1-[4-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]fenil]hidrazincarboxilato de *terc*-butilo**

40



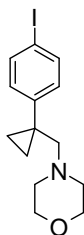
5 A una solución de [2-(4-yodofenil)-2-metilpropil]dimetilamina (5 g; 0,01 mol) en DMSO (50 ml) se añade carbonato de cesio (3,6 g; 0,01 mol) y carbazato de *terc*-butilo (2,4 g; 0,018 mol) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a TA, tras lo cual se añade yoduro de cobre(I) (0,16 g; 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno, después de enfría hasta TA, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se purifica mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, éter de petróleo y EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,34-7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,25-7,23 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,99 (sa, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (s, 6H). EM (ESI+): 350,0. HPLC (máx. absor.): 89 %; tR 2,66 min.

**Compuesto intermedio G.15: 1-(4-yodofenil)ciclopropanocarbaldehído**



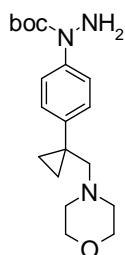
15 A una solución de 2-(4-yodofenil)-2-metilpropanonitrilo (9 g; 0,033 mol) en tolueno (250 ml) se añade hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en THF, 66 ml, 66 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2 h, tras lo cual se detiene con sulfato sódico saturado (100 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para obtener. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc al 7 % en éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,85 (s, 1H) 7,69-7,67 (m, 2), 7,09-7,07 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H).

25 **Compuesto intermedio G.16: 4-{[1-(4-yodofenil)ciclopropil]metil}morfolina**



30 A una solución de 1-(4-yodofenil)ciclopropanocarbaldehído (7 g; 0,025 mol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añade morfolina (4,5 ml; 0,051 mol) en gotas a 0 °C. Después de 10 min, se añade NaBH<sub>3</sub>CN (3,2 g; 30 mmol) en porciones a 0 °C seguido de ácido acético (500 μl). La mezcla de reacción se agita durante 1 h más a la misma temperatura y luego a TA durante 10 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se detiene con bicarbonato sódico al 10 % y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (éter de petróleo y EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 4H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,34 (sa, 4H) 0,80-0,77 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H).

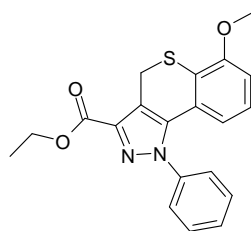
**Compuesto intermedio G.17: 1-{4-[1-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]fenil}hidrazincarboxilato de *terc*-butilo**



5 A una solución de 4-[[1-(4-yodofenil)ciclopropil]metil]morfolina (4 g; 11 mmol) en DMSO (40 ml) se añade carbonato de cesio (5,3 g; 16 mmol) y carbazato de *tert*-butilo (1,59 g; 0,012 mol) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de  
 10 reacción se agita durante 10 min a TA, tras lo cual se añade yoduro de cobre(I) (0,1 g; 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno, después de enfría hasta TA, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se purifica mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, éter de petróleo al 30 % y EtOAc) para obtener el compuesto del  
 15 título como un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,30-7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,21-7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,00 (sa, 2H), 3,47-3,44 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,76-0,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,68-0,67 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 348,0. HPLC (máx. absor.): 90,3 %; t<sub>R</sub> 5,72 min.

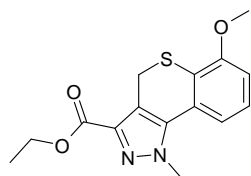
### Procedimiento H

#### Compuesto intermedio H.1: 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



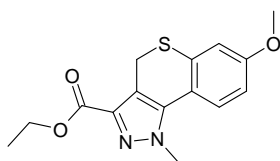
20 A una solución de diisopropilamina (0,67 g; 0,9 ml; 6,7 mmol; 1,3 Eq) en THF (8 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añade una solución de *n*-butil-litio (3,8 ml; 1,6 M en hexano) y la mezcla de reacción se agita a -20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -78 °C y se añade lentamente durante 40 minutos una  
 25 solución de 8-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona (1,0 g; 5,1 mmol) en THF (15 ml) seguido de la adición de una solución de dietiloxalato (1,05 g; 7,21 mmol; 1,4 Eq) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 2 h y luego se deja que alcance 0 °C. El solvente se elimina a presión reducida a 25 °C. El sólido amarillo (1,3 g; 4,4 mmol) obtenido se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido acético/metanol (40 ml) y se añade fenilhidrazina (0,7 ml; 6,6 mmol; 1,5 Eq). La mezcla resultante se agita bajo atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 5 h. El solvente se elimina a  
 30 presión reducida. Se añade al residuo una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y a continuación se agita 15 minutos, el sólido obtenido se filtra, después se recristaliza a partir de éter dietílico para obtener 1,2 g (74 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,58-7,53 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,30 (t, *J* = 9,00 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 367,0. HPLC (máx. absor.) 96,7 %; t<sub>R</sub> 5,29 min.

#### Compuesto intermedio H.2: 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



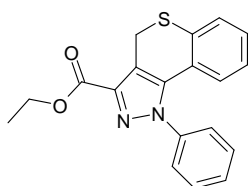
35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H se obtiene 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,48-7,46 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (c, *J* = 7,12 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 305,0. HPLC (máx. absor.) 97,0 %; t<sub>R</sub> 4,28 min.

#### Compuesto intermedio H.3: 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



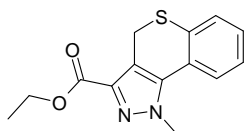
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H se obtiene 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz,)  $\delta$  = 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,28 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 305,0. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 4,51 min.

10 **Compuesto intermedio H.4: 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



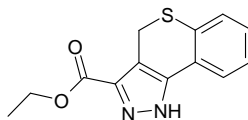
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,59-7,57 (m, 3H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 6,36 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H) 4,24 (s, 2H), 1,31 (d, *J* = 7,08 Hz, 3H). EM (ESI+): 337,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 6,64 min.

20 **Compuesto intermedio H.5: 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



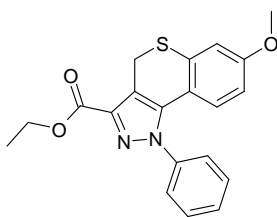
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,85 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 4,30 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 275,0. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 4,50 min.

30 **Compuesto intermedio H.6: 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



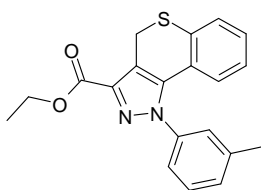
35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener 0,87 g (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  14,0 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23 (sa, 2H), 4,35-4,21 (m, 4H), 1,34-1,29 (m, 3H). EM (ESI+): 261,0. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 4,34 min.

40 **Compuesto intermedio H.7: 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



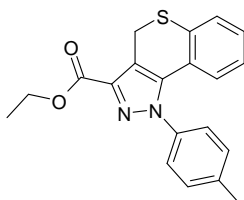
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener 1,32 g (81 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7,59 - 7,56 (m, 3H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,58 (m, 2H), 4,31 (c, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 367,0. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 5,46 min.

10 **Compuesto intermedio H.8: 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



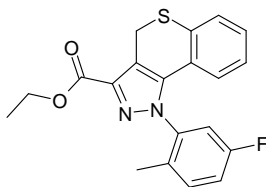
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 3-metilfenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21- 7,18 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,37 (m, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 351,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 5,84 min.

20 **Compuesto intermedio H.9: 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 4-metilfenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,41 (m, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 351,0. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 5,79 min.

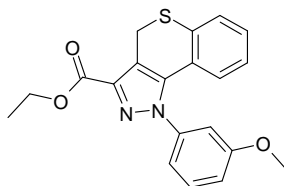
30 **Compuesto intermedio H.10: 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (5-fluoro-2-metilfenil)-hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,52-7,42 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35-4,22 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 369,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 5,76 min.

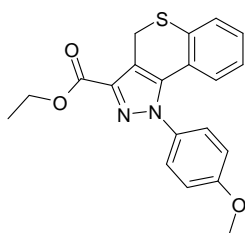
**Compuesto intermedio H.11: 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**





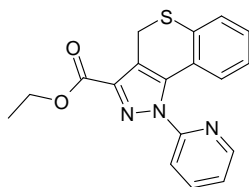
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y clorhidrato de 3-metoxifenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,32 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 367,0. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR: 5,55 min.

10 **Compuesto intermedio H.12: 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



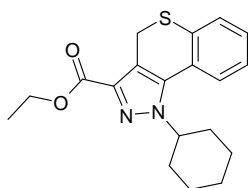
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 4-metoxifenil hidrazina para obtener 1,38 g (71 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 367,0. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 5,51 min.

20 **Compuesto intermedio H.13: 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 4-metoxifenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,51 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,34 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 338,0. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 4,81 min.

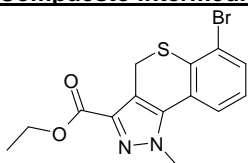
30 **Compuesto intermedio H.14: 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y ciclohexil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* =

7,5 Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,30 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,00-1,81 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 343,0. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 5,98 min.

**Compuesto intermedio H.15: 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

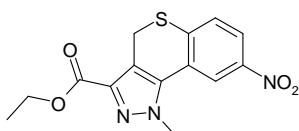


5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-bromo-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  7,86 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,29 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM (ESI+): 354,0. HPLC: tR 5,03 min (pureza en HPLC 98,6 %, 97,6 %).

10

**Compuesto intermedio H.16: 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

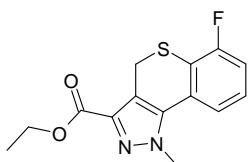


15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-nitro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  8,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,11 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 4H), 4,24 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3H). EM (ESI+) 320,0. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 4,53 min.

20

**Compuesto intermedio H.17: 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

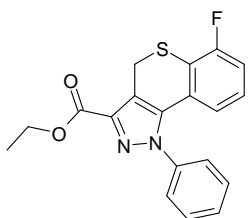


25

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,29 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 293,0. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 4,61 min.

30

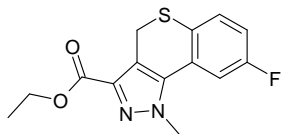
**Compuesto intermedio H.18: 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35

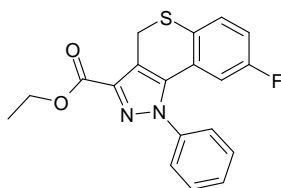
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  7,60-7,55 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,18 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,51 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,33 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 355,0.

40

**Compuesto intermedio H.19: 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

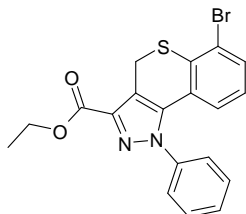
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y metilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,72 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,29 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 293,0. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 3,79 min.

10

**Compuesto intermedio H.20: 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

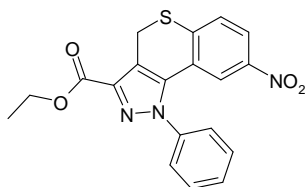
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-fluoro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,63-7,59 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,33 (dd, *J* = 10,3 Hz, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 355,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 5,67 min.

20

**Compuesto intermedio H.21: 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-bromo-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,58-7,51 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 416,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 5,96 min.

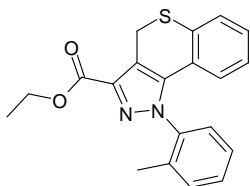
30

**Compuesto intermedio H.22: 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-nitro-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona, dietiloxalato y fenilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,53 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 382,0. HPLC (máx. absor.) 90,6 %; tR: 7,10 min.

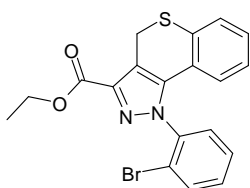
40

**Compuesto intermedio H.23: 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



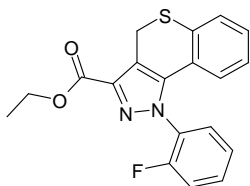
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 2-metilfenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,56-7,42 (m, 5H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 351,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 7,27 min.

10 **Compuesto intermedio H.24: 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



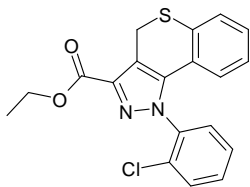
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 2-bromofenil hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,90 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73-7,58 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 416,0.

20 **Compuesto intermedio H.25: 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



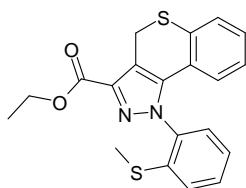
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 2-fluorofenil hidrazina para obtener 0,77 g (73 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,36-4,25 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 355,0. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 6,99 min.

30 **Compuesto intermedio H.26: 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 2-clorofenil hidrazina para obtener 0,8 g (73 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,76-7,67 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) 4,35-4,30 (m, 2H), 4,28-4,23 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 7,12 min.

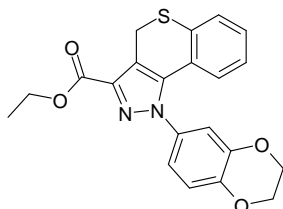
40 **Compuesto intermedio H.27: 1-[2-(metiltio)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-[2-(metiltio)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y [2-(metiltio)fenil]hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,30 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). EM (ESI+): 415,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 5,55 min.

10

**Compuesto intermedio H.28: 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato**

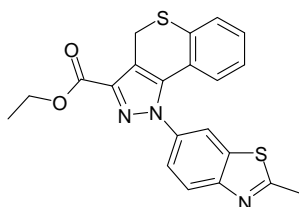


15

20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 6H), 4,21 (s, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 427,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 5,39 min.

20

**Compuesto intermedio H.29: 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



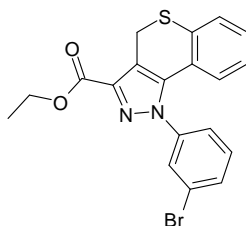
25

30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4*H*-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 6-hidrazino-2-metil-1,3-benzotiazol para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 408,0. HPLC (máx. absor.) 97,1 %; tR: 7,30 min.

30

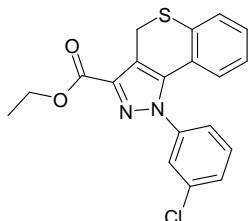
**Compuesto intermedio H.30: 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

35



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (3-bromofenil)hidrazina para obtener 0,55 g (70 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,33 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 416,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 7,56 min.

**Compuesto intermedio H.31: 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

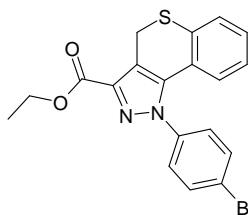


10

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (3-clorofenil)hidrazina para obtener 0,56 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,68-7,66 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 7,51 min.

15

**Compuesto intermedio H.32: 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

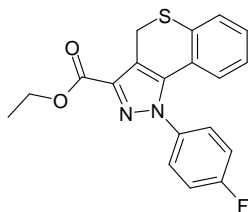


20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (4-bromofenil)hidrazina para obtener 1,1 g (70 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,77 (dd, J = 6,7 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 416,0. HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 5,94 min.

25

**Compuesto intermedio H.33: 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

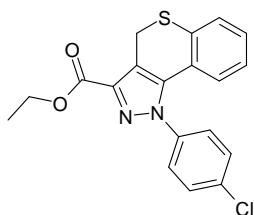


30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (4-fluorofenil)hidrazina para obtener 0,35 g (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,53-7,40 (m, 5H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 355,0. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 7,26 min.

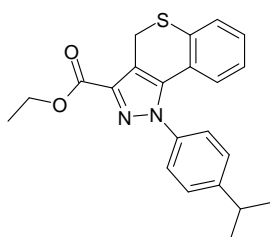
35

**Compuesto intermedio H.34: 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



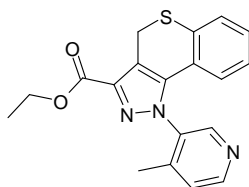
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (4-clorofenil)hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,64 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,07-7,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 371,0. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 7,48 min.

10 **Compuesto intermedio H.35: 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



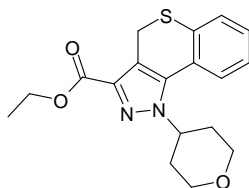
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y (4-isopropilfenil)hidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,49-7,42 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). EM (ESI+): 379,0. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 7,80 min.

20 **Compuesto intermedio H.36: 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y 3-hidrazino-4-metilpiridina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,63 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 352,0. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 5,11 min.

30 **Compuesto intermedio H.37: 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

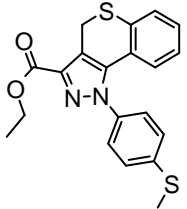
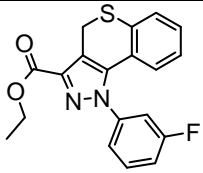
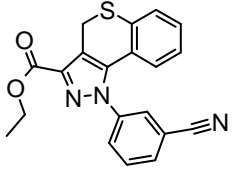
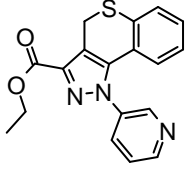
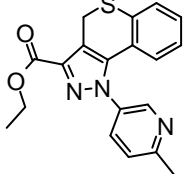


35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 2,3-dihidro-4H-tiocroman-4-ona, dietiloxalato y tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,30 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H),

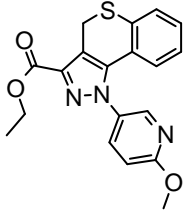
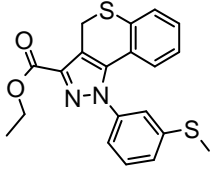
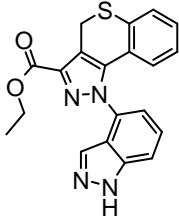
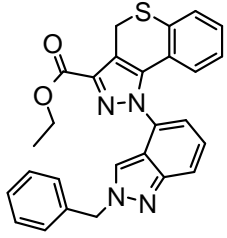
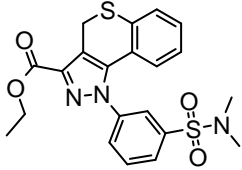
3,51 (t,  $J = 11,1$  Hz, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM (ESI+): 345,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 4,79 min.

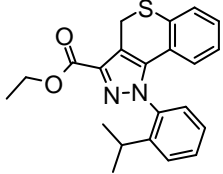
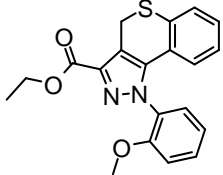
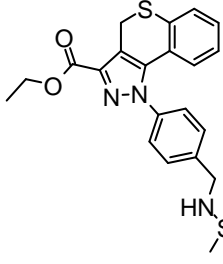
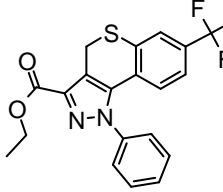
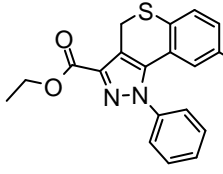
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento AA descrito más adelante

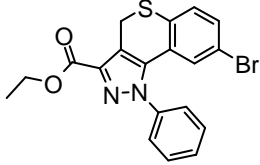
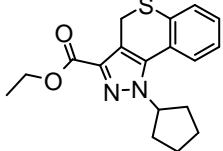
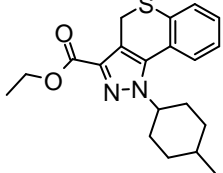
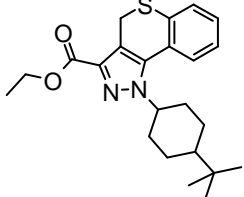
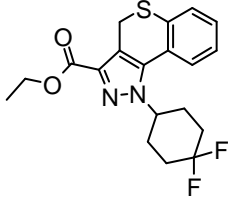
5

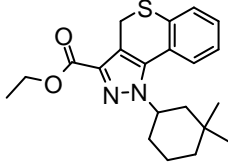
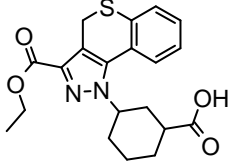
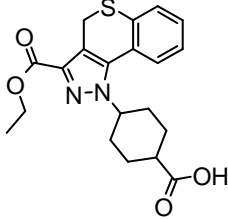
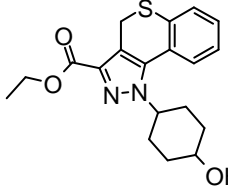
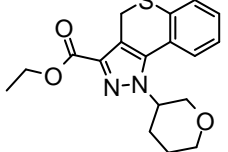
<b>Compuesto intermedio H.38: 1-[4-(metiltio)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	300 mg del compuesto del título. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): $\square$ 7,49-7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,23-7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05-7,01 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,77-6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.) 93,72 %; tR: 5,85 min.
<b>Compuesto intermedio H.39: 1-(3-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	150 mg del compuesto del título. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): $\delta$ 7,64-7,58 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,33-1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (ESI+): 355,0.
<b>Compuesto intermedio H.40: 1-(3-cianofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	0,50 g (81 %) del compuesto del título. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\square$ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (ESI+): 362,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 5,22 min.
<b>Compuesto intermedio H.41: 1-(piridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	320 mg del compuesto del título. RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\square =$ 8,78-8,77 (dd, $J = 1,4, 4,7$ Hz, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,36-4,31 (c, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,33-1,29 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H). EM (ESI+): 338,0; HPLC (máx. absor.) 97,09 %; tR: 4,33 min.
<b>Compuesto intermedio H.42: 1-(6-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): $\delta$ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,86-7,83 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,73-6,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,36-4,30 (c, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, $J = 11,1$ Hz, 3H). EM (ESI+): 352,2
<b>Compuesto intermedio H.43: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-</b>	

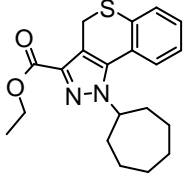
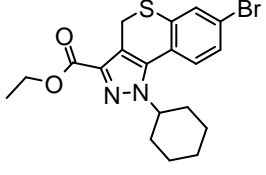
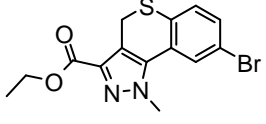
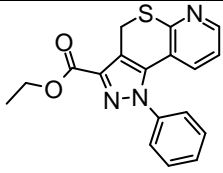
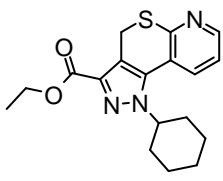
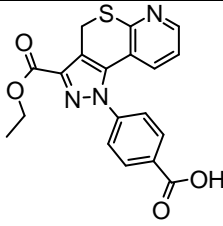


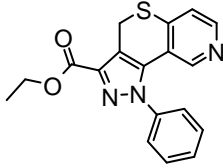
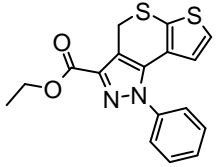
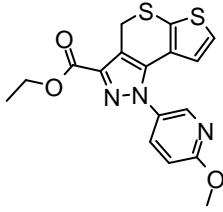
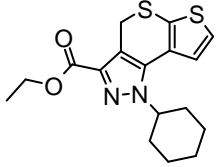
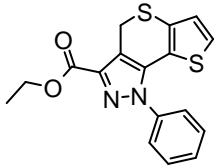
<b><u>carboxilato de etilo</u></b>	
	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,32-8,31 (s, 1H), 7,87-7,84 (dd, <i>J</i> = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,78-6,76 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 368,0; HPLC (máx. absor.) 98,87 %; tR: 5,32 min.
<b><u>Compuesto intermedio H.44: 1-[3-(metiltio)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	220 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 7,50-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,74-6,73 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,33-1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.) 98,45 %; tR: 5,83 min.
<b><u>Compuesto intermedio H.45: 1-(1H-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	500 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,67-6,65 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,32 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 377,1.
<b><u>Compuesto intermedio H.46: 1-(2-bencil-2H-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	500 mg (35 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 467,2.
<b><u>Compuesto intermedio H.47: 1-{3-[(Dimetilamino)sulfonil]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	300 mg (18 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 444,2.
<b><u>Compuesto intermedio H.48: 1-(2-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	

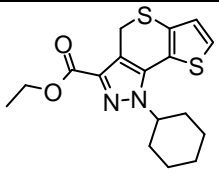
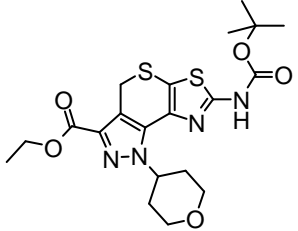
	<p>700 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □: 7,62-7,58 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 4,34-4,23 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 1H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI+): 379,0. HPLC (máx. absor.): 95,2 %; tR 6,23 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.49: 1-(2-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>385 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □: 7,63-7,58 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,29-4,24 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 367,0. HPLC (máx. absor.): 99,4 %; tR 5,40 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.50: 1-(4-((metilsulfonil)amino)metil)fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>270 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 7,58-7,47 (m, 5H), 7,22-7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,57-2,56 (d, 3H), 1,32-1,29 (m, 3H). EM (ESI+): 444. HPLC: HPLC (máx. absor.): 96,88 %; tR 4,84 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.51: 1-fenil-7-(trifluorometil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>320 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,86 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,84-6,82 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 1,33-1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 405,2. HPLC (máx. absor.) 97,10 %; tR: 6,18 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.52: 8-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>1,6 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,61-7,60 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 6,21-6,20 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 367,0. HPLC (máx. absor.) 98,48 %; tR: 5,11 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.53: 8-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

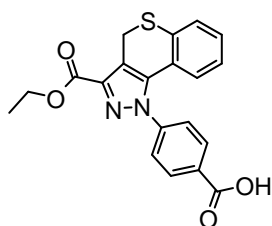
	<p>0,50 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> = 7,64-7,59 (m, 3H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,68 (d, <math>J</math> = 2,0 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 1,33-1,29 (t, <math>J</math> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 416,0. HPLC (máx. absor.) 89,65 %; tR: 5,96 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.54: 1-ciclopentil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>600 mg (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> = 7,75-7,72 (d, <math>J</math> = 8,2 Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, <math>J</math> = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 5,14-5,11 (t, <math>J</math> = 7,16 Hz 1H), 4,32-4,27 (c, <math>J</math> = 7,1 14,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,16-2,15 (m, 2H), 2,06-2,03 (t, <math>J</math> = 6,6 Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 3H). EM (ESI+): 329. HPLC (máx. absor.) 98,12 %; tR: 5,76 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.55: 1-(4-metilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>400 mg (59 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 357,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.56: 1-(4-terc-butilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>220 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 399,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.57: 1-(4,4-difluorociclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>230 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) <math>\delta</math> 7,70-7,68 (d, <math>J</math> = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, <math>J</math> = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,18-2,08 (m, 8H), 1,32-1,29 (t, <math>J</math> = 7,6 Hz, 3H). EM (ESI+): 379,2. HPLC (máx. absor.) 98,69 %; tR: 5,74 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.58: 1-(3,3-dimetilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>300 mg (81 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,62-7,60 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,54-7,30 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H), 1,39-1,22 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 371,2. HPLC (máx. absor.) 93,91 %; tR: 6,54 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.59: ácido 3-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4H)-il]-ciclohexanocarboxílico</b></p>	
	<p>200 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 12,23 (sa, 1H), 7,65-7,63 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7,55-7,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 5H), 1,33-1,29 (m, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 387,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.60: ácido 4-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4H)-il]-ciclohexanocarboxílico</b></p>	
	<p>500 mg del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 387,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.61: 1-(4-hidroxiciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>rendimiento de 160 mg del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 359,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.62: 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>250 mg del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 345,2</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.63: 1-cicloheptil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>400 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 7,61-7,59 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,54-7,33 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,32-4,27 (c, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,1-2,04 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 6H), 1,32-1,29 (t, J = 5,64 Hz, 3H).</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.64: 7-bromo-1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>420 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,78 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 4,53-4,48 (m 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,03-1,80 (m, 7H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 4H). EM (ESI+): 423,0. HPLC (máx. absor.) 88,86 %; tR: 6,54 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.65: 8-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>360 mg (90 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 7,98-7,97 (d, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17-4,15 (m, 5H), 1,31-1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 354,0. HPLC (máx. absor.) 98,48 %; tR: 5,11 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.66: 1-fenil-1,4-dihidropirazol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>400 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,27-8,26 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,99-6,96 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 6,88-6,86 (dd, J = 1,1, 6,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36-4,30 (m, 2H), 1,33-1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 338,0. HPLC (máx. absor.) 97,34 %; tR: 4,18 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.67: 1-ciclohexil-1,4-dihidropirazol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>rendimiento de 230 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 8,37-8,36 (dd, J 1= 1,32 Hz, J 2= 4,72 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,36-7,33 (dd, J1 = 4,76 Hz, J2= 7,96 Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,33-4,28 (c, 2H), 4,26 (s, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,46-1,40 (t, J = 13 Hz, 3H), 1,32 (m, 1H). EM (ESI+): 344,0. HPLC (máx. absor.) 95,77 %; tR: 4,67 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.68: ácido 4-[3-(etoxicarbonil)pirazol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-1(4H-ii)]benzoico</b></p>	
	<p>960 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,49-7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,95-6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 2H), 1,33-1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 382,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio H.69: 1-fenil-1,4-dihidropirazol[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridin-3-</b></p>	

<b><u>carboxilato de etilo</u></b>	
	450 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,22-8,21 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 7,52-7,49 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 2H), 1,33-1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 338,2. HPLC (máx. absor.) 94,29 %; tR: 3,02 min.
<b><u>Compuesto intermedio H.70: 1-fenil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	357 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 7,61 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,35-7,34 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 6,23-6,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34-4,29 (c, 2H), 1,34-1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 343,0. HPLC (máx. absor.) 95,37 %; tR: 5,51 min.
<b><u>Compuesto intermedio H.71: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	300 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 374,0.
<b><u>Compuesto intermedio H.72: 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	200 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 349,2.
<b><u>Compuesto intermedio H.73: 1-fenil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	450 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 343,0.
<b><u>Compuesto intermedio H.74: 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	

	350 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 349,2.
<p><b>Compuesto intermedio H.75: 7-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-1-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	630 mg del compuesto del título. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (máx. absor.) 76,8 %; tR: 5,06 min. EM (ESI+): 466,7.

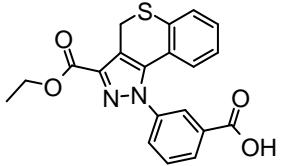
**Procedimiento I:****Compuesto intermedio I.1: ácido 4-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4*H*-il)]benzoico**

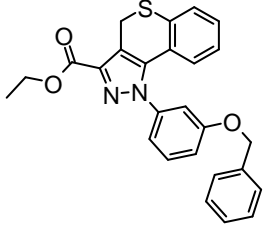
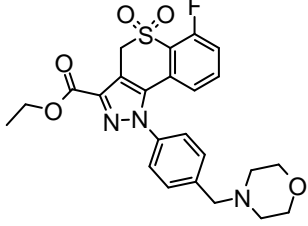
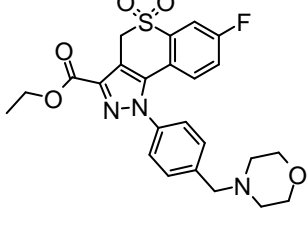
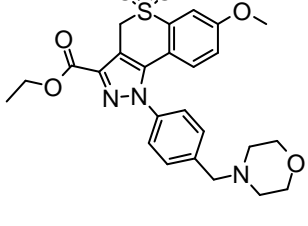
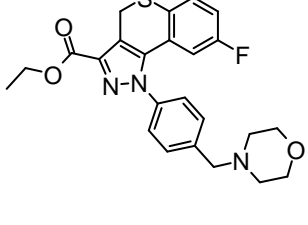
5

A una solución de oxo(4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-tiocromen-3-il)acetato de etilo (10,1 g; 38,21 mmol; 1 eq.) en EtOH (100 ml) y ácido acético (6,56 ml) se añade ácido 4-hidrazinobenzoico al 97 % (8,39 g; 53,5 mmol; 1,4 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 2 h. El precipitado se filtra y se lava con agua. El filtrado se evapora hasta sequedad. Se añade agua y la mezcla se sonica y luego se filtra, se lava con agua (x3) y se seca a presión reducida para obtener un sólido de color naranja. Los dos residuos sólidos se combinan y se recogen en MTBE (250 ml) y a continuación se calienta a reflujo durante 30 min. El precipitado se filtra, se lava con MTBE (x2) y se seca a presión reducida para obtener 19,05 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,30 (sa, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 61,0 %; tR: 4,15 min. EM (ESI+): 380,9

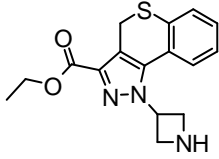
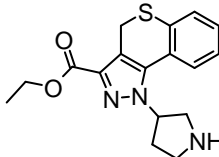
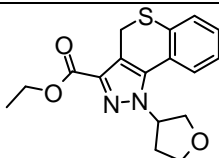
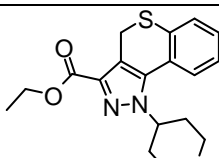
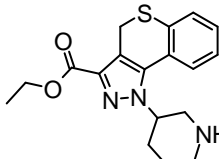
15

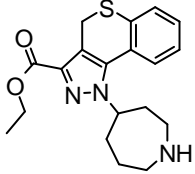
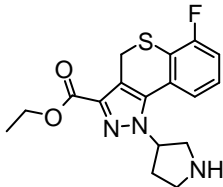
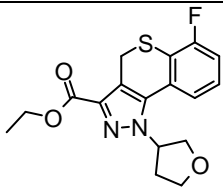
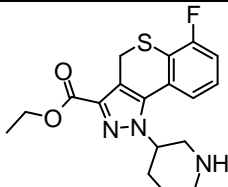
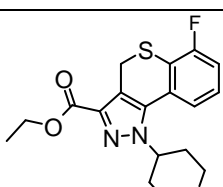
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento I

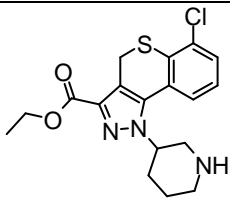
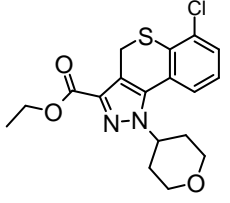
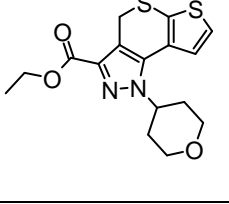
<p><b>Compuesto intermedio I.2: ácido 3-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4<i>H</i>-il)]benzoico</b></p>	
	14 g del compuesto del título como un polvo de color naranja. HPLC (máx. absor.) 56,4 %; tR: 4,11 min. EM (ESI+): 380,8.
<p><b>Compuesto intermedio I.3: 1-(3-(benciloxi)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>6,5 g (77 %) del compuesto del título como un líquido de color marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,467-7,315 (m, 7H), 7,250-7,003 (m, 3H), 6,987-6,965 (m, 2H), 6,721-6,699 (m, 1H), 5,149 (s, 2H), 4,354-4,301 (m, 2H), 4,231 (s, 2H), 1,332-1,297 (m, 3H). EM (ESI+): 443,0. HPLC (máx. absor.): 92 %; tR 6,13 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio I.4: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>160 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) δ. HPLC (máx. absor.) 82,2 %; tR: 2,45 min. EM (ESI+): 486,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio I.5: 5,5-dióxido de 7-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>250 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (, H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 (c, J = 9 Hz, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,50-2,48 (m, 4H), 1,45 (t, J = 9 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 92,7 %; tR: 3,20 min. EM (ESI-): 484,4.</p>
<p><b>Compuesto intermedio I.6: 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>350 mg (83 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. HPLC (máx. absor.) 50,8 %; tR: 4,12 min. EM (ESI+): 498,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio I.7: 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>200 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (dd, J = 5,6, 8,7 Hz, 1H), 7,66-7,44 (m, 5H), 6,40 (dd, J = 2,47, 10,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,38 (c, J = 7,09 Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 6H), 2,46-2,36 (m, 4H), 1,35 (tr, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,59 min. EM (ESI+): 486,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio I.8: 1-azetidín-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	



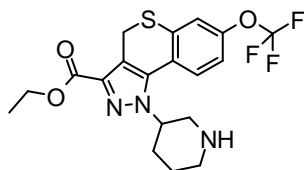
<b><u>etilo</u></b>	
	5,75 g (86 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (máx. absor.) 61,3 %; tR: 2,91 min. EM (ESI+): 315,8.
<b><u>Compuesto intermedio I.9: 1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	7 g (93,2 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+): 330,0.
<b><u>Compuesto intermedio I.10: 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	945 mg del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,35-4,28 (c, J = 7,10 Hz, 2H), 4,18-3,98 (m, 5H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,34-1,30 (t, J = 7,10 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 95,7 %; tR: 4,47 min. EM (ESI+): 331,1.
<b><u>Compuesto intermedio I.11: 1-piperidin-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	2,95 g (97 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 77,3 %; tR: 3,09 min.
<b><u>Compuesto intermedio I.12: 1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	13,9 g del compuesto del título como un sólido pegajoso de color marrón. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 7,66 (dd, J = 7,7, 1,1, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,5, 1H), 7,37 (dtd, J = 19,4, 7,5, 1,4, 2H), 4,67-4,49 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,1, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,15 (dd, J = 12,2, 3,6, 1H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,63-2,40 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1, 3H). HPLC (máx. absor.) 87,8 %; tR: 3,58 min. EM (ESI+): 344,1.
<b><u>Compuesto intermedio I.13: 1-azepan-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	

	<p>700 mg (cant.) del compuesto del título. El producto sin procesar se utiliza tal cual en la siguiente etapa. EM (ESI+): 358,2.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio I.14: 6-fluoro-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	<p>5,8 g (94 %) del compuesto del título como un sólido. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+): 347,8.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio I.15: 6-fluoro-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	<p>752 mg del compuesto del título como una pasta de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,36-4,29 (c, J = 7,10 Hz, 2H), 4,18-3,98 (m, 5H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,35-1,30 (t, J = 7,10 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 73,5 %; tR: 4,47 min. EM (ESI+): 349,1.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio I.16: 6-fluoro-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	<p>3,3 g del compuesto del título. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+): 461,8.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio I.17: 6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	<p>480 mg (75 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 61,2 %; tR: 4,31 min. EM (ESI+): 462,8</p>

<b>Compuesto intermedio I.18: 6-cloro-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	3,9 g del compuesto del título como un sólido. EM (ESI+): 378,1.
<b>Compuesto intermedio I.19: 6-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	425 mg del compuesto del título como agujas de color beige. EM (ESI+): 378,7
<b>Compuesto intermedio I.20: 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	400 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (máx. absor.) 80,2 %; tR: 4,23 min. EM (ESI+): 350,7.

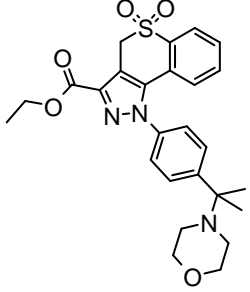
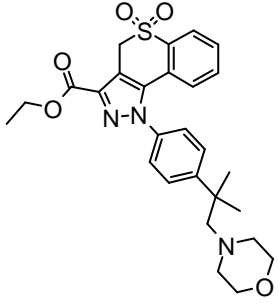
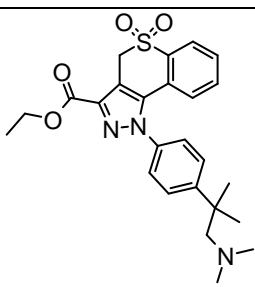
### Procedimiento J

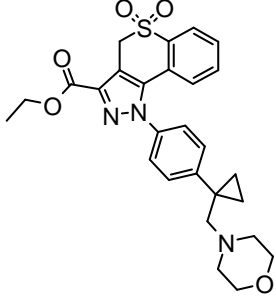
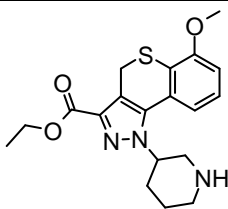
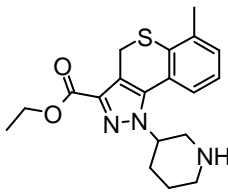
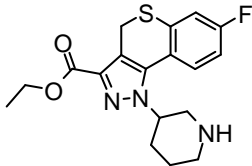
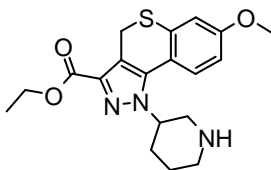
#### Compuesto intermedio J.1: 1-piperidin-3-il-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo:

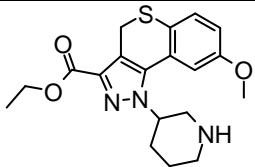


- 5 A una solución de oxo[4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il]acetato de etilo (3,00 g; 8,61 mmol; 1 eq.) y 3-[2-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,08 g; 12,92 mmol; 1,50 eq.) en EtOH (80 ml) se añade HCl (4M en dioxano; 42,38 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a 75 °C durante 5 h, tras lo cual se concentra al vacío y se reparte entre NaHCO<sub>3</sub> sat. (pH 7-8) y EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> para obtener 3,1 g (88 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): δ 7,77 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H).

Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento J

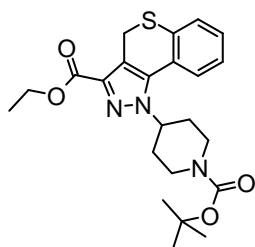
<p><b>Compuesto intermedio J.2: 5,5-dióxido de 1-[4-(1-metil-1-morfolin-4-iletil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>96 mg del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,09-7,97 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,48-2,29 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,88-0,76 (m, 2H). EM (ESI+): 508,4.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.3: 5,5-dióxido de 1-[4-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>630 mg del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,11-7,97 (m, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,55-7,36 (m, 3H), 6,83-6,70 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,44-4,31 (m, 2H), 2,54-3,39 (m, 4H), 2,56-2,43 (m, 4H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,47-1,24 (m, 9H). EM (ESI+): 510,36.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.4: 5,5-dióxido de 1-[4-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>700 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,10-7,96 (m, 1H), 7,72-7,56 (m, 3H), 7,56-7,36 (m, 3H), 6,82-6,71 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (c, J = 7,09 Hz, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,40-1,28 (m, 9H). EM (ESI+): 468,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.5: 5,5-dióxido de 1-[4-[1-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>189 mg del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,09-7,97 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,48-2,29 (m, 4H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,88-0,76 (m, 2H). EM (ESI+): 508,44. .</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.6: 6-metoxi-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>13,8 g (90 %) del compuesto del título como un sólido de color naranja. EM (ESI+): 374,24.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.7: 6-metil-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>12 g (80 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 61,4 %; tR: 3,18 min. EM (ESI+): 358,21</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.8: 7-fluoro-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>5,4 g del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 362,19. HPLC (máx. absor.) 79,6 %; tR: 3,70 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.9: 7-metoxi-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>6 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 2,7, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,7, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,30 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (dd, <i>J</i> = 12,3, 3,5, 1H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,63-2,40 (m, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 1H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H). EM (ESI+): 372,22. HPLC (máx. absor.) 92,1 %; tR: 3,67 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio J.10: 8-metoxi-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>3,5 g del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 7,49 (d, J = 8,6, 1H), 7,14 (d, J = 2,6, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,6, 1H), 4,68-4,51 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,1, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33 (s, 7H), 3,13 (d, J = 9,9, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,82-1,46 (m, 2H), 1,17 (dd, J = 8,6, 5,6, 3H).</p>
---	--

**Procedimiento K****Compuesto intermedio K.1: 1-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-il]-1,4-dihidrotio cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

5



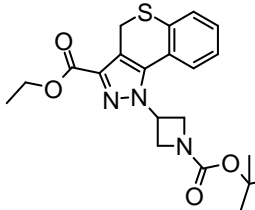
10

Se disuelven 1-piperidin-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (2,95 g; 8,59 mmol; 1 eq.), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,25 g; 10,31 mmol; 1,2 eq.) y trietilamina (1,2 ml; 8,59 mmol; 1 eq.) en DCM (29,5 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Se añade DCM y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice eluyendo con EtOAc del 5 a 15 % en ciclohexano para obtener, tras la concentración de las fracciones deseadas, 3,05 g (80 %) del compuesto del título como una espuma de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz): 7,56 (dd, 1H, J = 7,5 Hz): 7,43-7,30 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,1 (c, 2H, J = 7,7 Hz): 4,10 (s, 2H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, J = 7,7 Hz). HPLC (máx. absor.) 85,2 %; tR: 5,79 min.

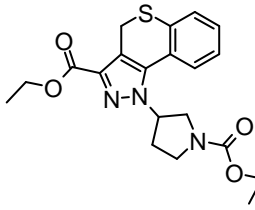
15

Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento K.

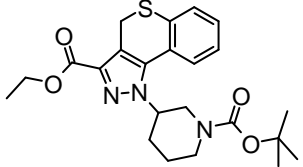
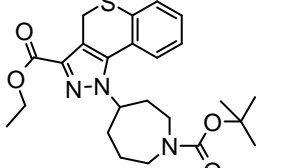
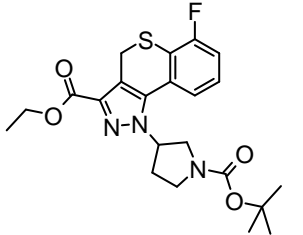
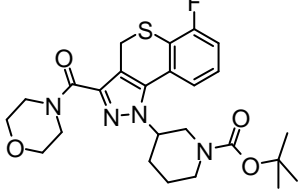
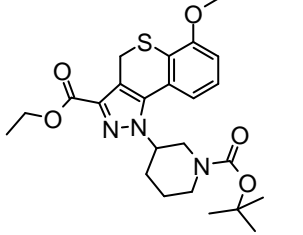
**Compuesto intermedio K.2: 1-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

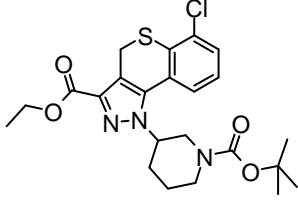
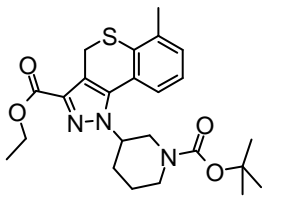
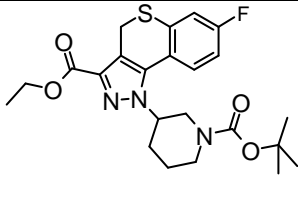
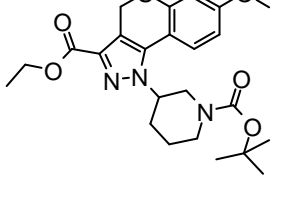
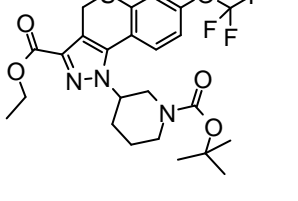
	<p>5,57 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,56-7,53 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37-1,36 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 56,7 %; tR: 5,22 min.</p>
---	---

**Compuesto intermedio K.3: 1-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

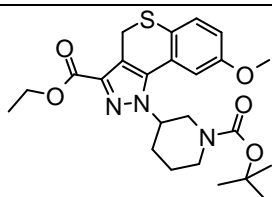
	<p>5,2 g del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,73-7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 5,45-5,44 (m, 1H), 4,32-4,27 (c, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 9H), 1,32-1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 330,2 (M-Boc).</p>
---	---

**Compuesto intermedio K.4: 1-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

	<p>17,7 g (99 %) del compuesto del título como un sólido pegajoso de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 7,75 (sa, 1H), 7,65-7,52 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 2H), 4,58 (sa, 1H), 4,32 (c, J = 7,1, 2H), 4,26-4,01 (m, 3H), 4,02-3,84 (m, 1H), 3,17 (t, J = 11,0, 1H), 2,84 (sa, 1H), 2,36-2,02 (m, 2H), 1,92-1,51 (m, 2H), 1,50-1,21 (m, 12H). HPLC (máx. absor.) 85,1 %; tR: 5,95 min. EM (ESI+): 444,26.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.5: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)azepan-4-yl]-1,4-dihidrothiocrómeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>350 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,32-4,27 (c, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (m, 9H), 1,36-1,32 (m, 3H). EM (ESI+): 358,2 (M-Boc).</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.6: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)pirrolidin-3-yl]-6-fluoro-1,4-dihidrothiocrómeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>12 g (93 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 57,4 %; tR: 5,73 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.7: 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ylcarbonyl)tiocrómeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b></p>	
	<p>2,8 g (75 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón pálido. HPLC (máx. absor.) 88,7 %; tR: 4,73 min. EM (ESI-Boc): 402,8.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.8: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-6-metoxi-1,4-dihidrothiocrómeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>5,6 g del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,53-7,36 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,65 (sa, 1H), 4,35 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,18 (sa, 1H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,9 (sa, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 12H). HPLC (máx. absor.) 71,5 %; tR: 4,74 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.9: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-6-cloro-1,4-dihidrothiocrómeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>5,3 g (cant.) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 88,6 %; tR: 5,41 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.10: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-6-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>9,0 g del compuesto del título. EM (ESI+): 458,4.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.11: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-7-fluoro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>12g (cant.) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 77,7 %; tR: 6,05 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.12: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-7-metoxi-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>7,82 g (100 %) del compuesto del título como una espuma de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,68 (sa, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,4, 1H), 4,55 (sa, 1H), 4,31 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 4,23-4,04 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,86-3,73 (s, 3H), 3,16 (t, <i>J</i> = 11,7, 1H), 2,85 (sa, 1H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,66-1,01 (m, 13H). EM (ESI+): 474,37. HPLC (máx. absor.) 94,0 %; tR: 5,59 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio K.13: 1-[1-(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>1,2 g del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 7,95-7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 1H), 4,76-4,48 (m, 2H), 4,33 (c, <i>J</i> = 7,10, 7,14 Hz, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,01-2,71 (m, 1H), 2,34-2,09 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,73-1,51 (m, 1H), 1,48-1,21 (m, 10H). HPLC (máx. absor.) 79,8 %; tR: 5,94 min.</p>

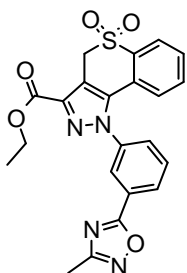


**Compuesto intermedio K.14: 1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-8-metoxi-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo**

1,78 g del compuesto del título como una espuma. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 7,50 (d, J = 8,5, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,32 (c, J = 7,1, 2H), 4,15-3,88 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,12 (t, J = 11,7, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,19 (d, J = 27,5, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,47-1,18 (m, 12H). HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 5,55 min.

**Protocolo general L.****Compuesto intermedio L.1: 5,5-dióxido de 1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo**

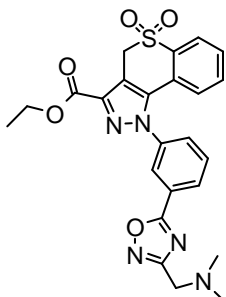
5



10

A una solución de ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico (100 mg; 0,24 mmol) en EtOAc se añade metilamidoxima (17 mg; 0,24 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno seguido de TEA (0,1 ml; 0,73 mmol) y anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico (0,4 ml; 0,60 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se añade EtOAc. La capa orgánica se lava con solución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El material sin procesar obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1,5 % en DCM) para obtener el compuesto del título.

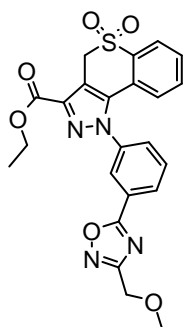
15

**Compuesto intermedio L.2: 5,5-dióxido de 1-(3-[3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo**

20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento L, se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-[3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir del ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico y (1*Z*)-2-(dimetilamino)-*N*'-hidroxietanimidamida para obtener el compuesto del título. EM (ESI+): 494,0.

25

**Compuesto intermedio L.3: 5,5-dióxido de 1-[3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

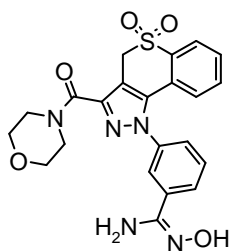
5

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento L, se obtiene 5,5-dióxido de 1-[3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir del ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico y (1*Z*)-*N'*-hidroxi-2-metoxietanimidamida para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,38-8,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 6,98-6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,01-4,97 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,36-1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 481,2.

10

**Compuesto intermedio L.4: *N'*-hidroxi-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]bencenocarboximidamida**

15

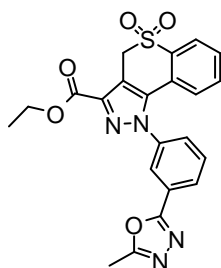


20

A una solución de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzonitrilo (0,3 g; 0,69 mmol) en EtOH (20 ml) se añade solución ac. de hidroxilamina al 50 % (0,14 ml; 2,07 mmol). La masa de reacción se calienta a 85 °C durante 12 h. El solvente se elimina completamente a presión reducida para obtener 150 mg (89 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI<sup>+</sup>): 468,0.

**Compuesto intermedio L.5: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

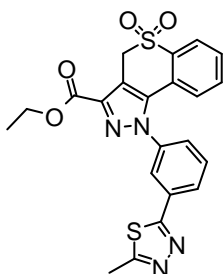
25



30

A una solución de ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico (200 mg; 0,485 mmol) en EtOAc se añade hidrazida acética (35 mg; 0,485 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade a la mezcla de reacción TEA (0,2 ml; 1,45 mmol) y anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico (0,7 ml; 1,2 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 80 °C durante 12 h, tras lo cual se diluye con EtOAc y se lava con solución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1,5 % en DCM) para obtener el compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 451,2.

35

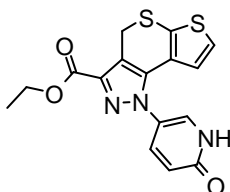
**Compuesto intermedio L.6: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo**

5

10

A una solución de ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico (0,4 g; 0,97 mmol) en EtOAc se añade hidrazida acética (72 mg; 0,97 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade a la masa de reacción TEA (0,4 ml; 2,93 mmol), reactivo de Lawssen (0,6 g; 1,46 mmol) y anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico (2 ml; 2,93 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se añade EtOAc. La capa orgánica se lava con solución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El material sin procesar obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1,5 % en DCM) para obtener el compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 467,0.

15

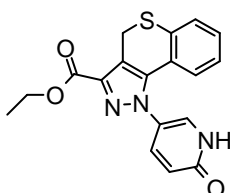
**Procedimiento M.****Compuesto intermedio M.1: 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

20

25

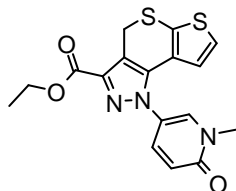
A una suspensión de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (200 mg; 0,535 mmol) y yoduro sódico (80 mg; 0,535 mmol) en ACN seco se añade trimetilsililcloruro (350 mg; 3,22 mmol) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se calienta a 80 °C durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se enfría a 0 °C. La mezcla de reacción se diluye con solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y solución sat. de tiosulfato sódico, y se agita durante 0,5 h. El precipitado sólido se filtra al vacío, se lava con agua y se seca durante toda la noche para obtener 190 mg (98 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 360,0.

30

**Compuesto intermedio M.2: 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

35

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 230 mg (69 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 354,2.

**Procedimiento N.****Compuesto intermedio N.1: 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

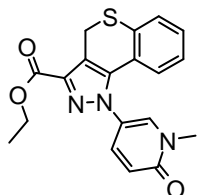
5

A una solución de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,208 mmol) en agua/DCM (1:2) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,135 g; 0,417 mmol), hidróxido sódico (17 mg; 0,417 mmol) y yoduro de metilo (0,13 ml; 2,08 mmol). La masa de reacción se agita a TA durante 12 h, tras lo cual, la mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5 % en DCM) para obtener el compuesto del título. EM (ESI+): 374,0.

10

**Compuesto intermedio N.2: 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

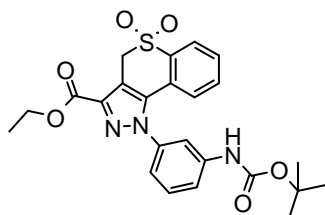
15



20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento N se obtiene 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,25 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,50-6,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,32-1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 368,2.

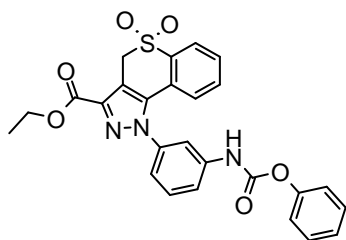
25

**Compuesto intermedio O.1: 5,5-dióxido de 1-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

30

35

A una solución de ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico (500 mg; 1,21 mmol) en *tert*-butanol:DMF (8:2) se añade TEA (0,68 ml, 4,85 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno seguido de difenilfosfonilazida (0,4 ml; 1,82 mmol). A continuación, se calienta a 60 °C durante 20 min y se aumenta lentamente hasta 100 °C, temperatura a la cual se calienta durante 2 h. Transcurrido este tiempo, los solventes se evaporan a presión reducida, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel sílice (EtOAc al 20 %, éter de petróleo) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI+): 484,0.

**Compuesto intermedio O.2: 5,5-dióxido de 1-{3-[(fenoxicarbonil)amino]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo**

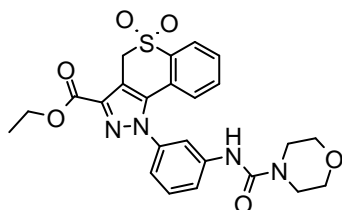
5

A una solución de clorhidrato 5,5-dióxido de 1-(3-aminofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg; 0,243 mmol) en THF (10 ml) se añade 2,4,6-colidina (0,06 ml; 0,487 mmol) y fenilcloroformato (0,04 ml; 0,365 mmol) y, a continuación, se agita a TA durante 18 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se diluye en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener 100 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 504,0.

10

**Compuesto intermedio O.3: 5,5-dióxido de 1-{3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo**

15

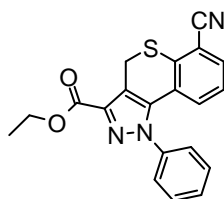


20

Una mezcla de 5,5-dióxido de 1-{3-[(fenoxicarbonil)amino]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg; 0,198 mmol), morfolina (0,03 ml; 0,3 mmol), trietilamina (0,03 ml; 0,3 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona se calienta con irradiación de microondas durante 15 min a 55 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se agita durante una hora más. El precipitado se filtra y se seca al vacío para obtener 80 mg (81 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 497,2.

**Compuesto intermedio O.4: 6-ciano-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

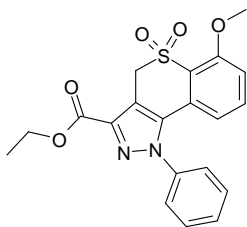
25



30

Se toma 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (200 mg; 0,483 mmol) en DMF/agua (10:1; 4,4 ml) en un tubo sellado y se purga con nitrógeno durante 10 min. A continuación, se añade cianuro de cinc (64 mg; 0,545 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg; 0,019 mmol) y s-phos (20 mg; 0,483 mmol) y se calienta a 120 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se filtra a través de un relleno de celite, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener 200 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,91-6,89 (dd, *J* = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 1,33-1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 362,2.

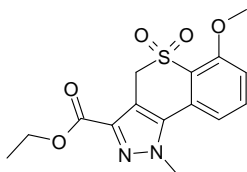
35

**Procedimiento P****Compuesto intermedio P.1: 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

5

Una solución de 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,30 g; 0,81 mmol) en ácido acético (5 ml) se calienta a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade peróxido de hidrógeno al 30 % en agua (0,5 ml; 3,6 mmol; 4,5 Eq) y la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el solvente se elimina a presión reducida. Se añade al residuo una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. Después de 15 minutos en agitación, el sólido obtenido se filtra y posteriormente se seca para obtener 0,26 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,63-7,58 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,08 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 399,0. HPLC (máx. absor.) 94,0 %; tR: 4,17 min.

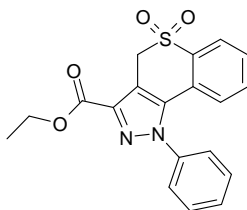
15

**Compuesto intermedio P.2: 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

20

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,78 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,08 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 337,0. HPLC (máx. absor.) 96,5 %; tR: 4,01 min.

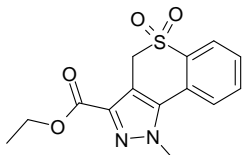
25

**Compuesto intermedio P.3: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

30

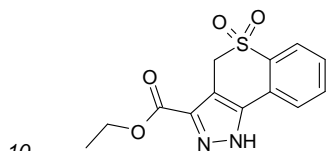
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,59-7,52 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 369,0. HPLC (máx. absor.) 96,9 %; tR: 4,42 min.

35

**Compuesto intermedio P.4: 5,5-dióxido de 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

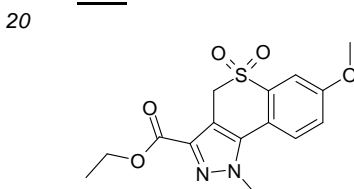
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07-8,02 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 307,0. HPLC (máx. absor.) 96,6 %; tR: 3,25 min.

**Compuesto intermedio P.5: 5,5-dióxido de 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



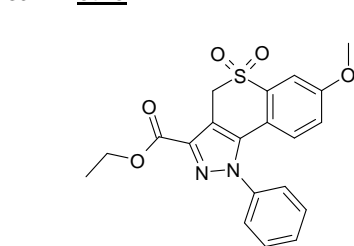
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,0 g (90 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 14,6 (s, 1H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H). EM (ESI+): 293,0; HPLC (máx. absor.) 93,1 %; tR: 3,19 min.

**Compuesto intermedio P.6: 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



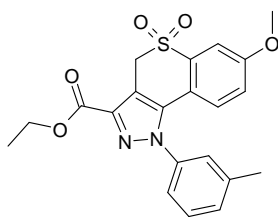
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,49 g (87 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 10,20 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 337,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,55 min.

**Compuesto intermedio P.7: 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



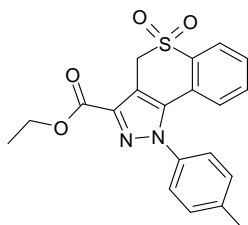
35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,01 g (85 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,65-7,62 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,17 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 399,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 4,63 min.

**Compuesto intermedio P.8: 5,5-dióxido de 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



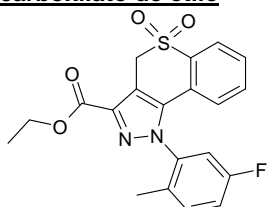
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,08 g (97 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.) 97,3 %; tR: 4,85 min.

10 **Compuesto intermedio P.9: 5,5-dióxido de 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



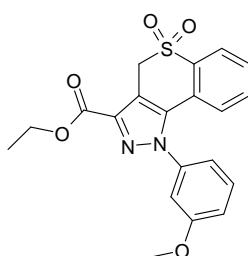
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,1 g (92%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR: 4,77 min.

20 **Compuesto intermedio P.10: 5,5-dióxido de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,7 g (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 401,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 4,71 min.

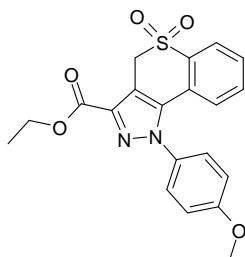
30 **Compuesto intermedio P.11: 5,5-dióxido de 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**





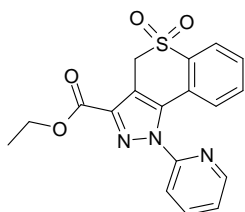
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,625 g (88 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 399,0. HPLC (máx. absor.) 92,3 %; tR: 4,55 min.

10 **Compuesto intermedio P.12: 5,5-dióxido de 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



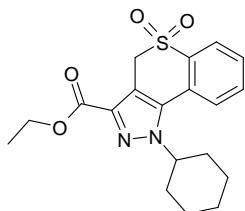
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,0 g (82%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02-8,00 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 399,0. HPLC (máx. absor.) 95,4 %; tR: 4,49 min.

20 **Compuesto intermedio P.13: 5,5-dióxido de 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

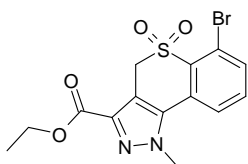


25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70-7,57 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,0. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 3,76 min.

30 **Compuesto intermedio P.14: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

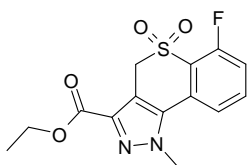


35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 1,1 g (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,02-1,82 (m, 6H), 1,70 - 1,67 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 375,0. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 4,91 min.

**Compuesto intermedio P.15: 5,5-dióxido de 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

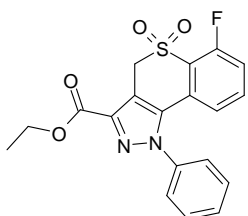
5

10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 386,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,80 min.

**Compuesto intermedio P.16: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

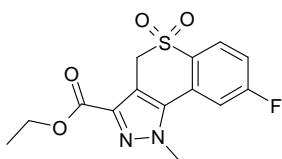
15

20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,94-7,85 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 325,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,45 min.

**Compuesto intermedio P.17: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

25

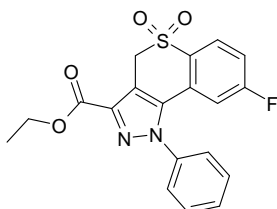
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,65-7,57 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 387,0. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 4,55 min.

**Compuesto intermedio P.18: 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

40 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 10,2 (sa, 1H), 8,11-8,08

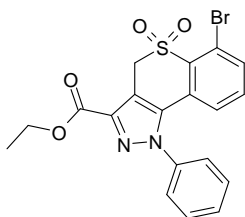
(m, 1H), 7,91 (dd,  $J = 9,9$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,32 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 325,0.

5 **Compuesto intermedio P.19: 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



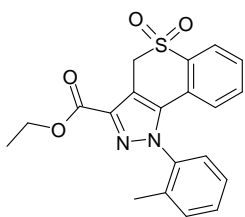
10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,71 g (73 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  8,12-8,09 (m, 1H), 7,70-7,49 (m, 1H), 6,42 (d,  $J = 10,1$  Hz, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,37 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 387,0. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 4,71 min.

15 **Compuesto intermedio P.20: 5,5-dióxido de 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



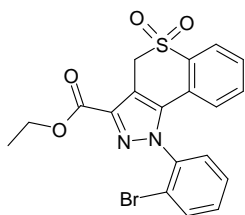
20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,4 g (79 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  7,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,38 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,37 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM (ESI+): 448,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 4,84 min.

25 **Compuesto intermedio P.21: 5,5-dióxido de 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



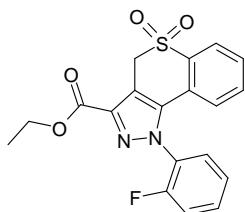
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,62 g (88 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  8,01 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 6H), 6,65 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,37-4,34 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR: 5,85 min.

35 **Compuesto intermedio P.22: 5,5-dióxido de 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



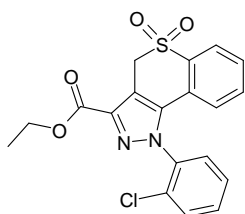
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,55 g (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,58 (m, 4H), 6,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 448,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 4,61 min.

10 **Compuesto intermedio P.23: 5,5-dióxido de 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



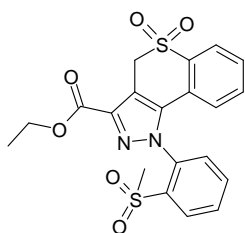
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,65 g (78 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81-7,53 (m, 6H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 387,0. HPLC (máx. absor.) 97,4 %; tR: 4,43 min.

20 **Compuesto intermedio P.24: 5,5-dióxido de 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,74 g (90 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,85-7,73 (m, 3H), 7,70-7,56 (m, 3H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,03-4,97 (m, 2H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 403,0. HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 5,94 min.

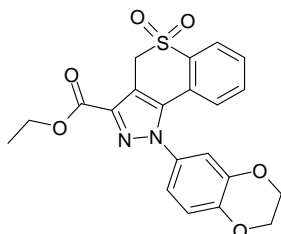
30 **Compuesto intermedio P.25: 5,5-dióxido de 1-[2-(metilsulfonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,5 g (71 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,64-7,56 (m, 3H), 6,60 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 447,0. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 3,98 min.

**Compuesto intermedio P.26: 5,5-dióxido de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



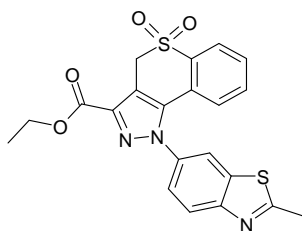
10

15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,2 g (93 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 6H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 427,0. HPLC (máx. absor.) 96,3 %; tR: 4,45 min.

15

**Compuesto intermedio P.27: 5,5-dióxido de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

20

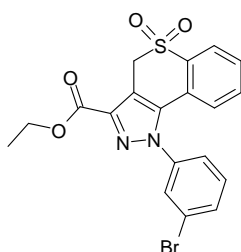


25

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,38 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 4,31 min.

30

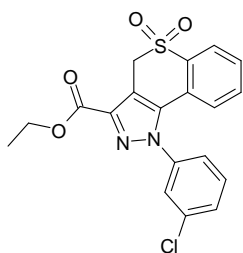
**Compuesto intermedio P.28: 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



35

35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,417 g (86 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI+): 448,0. HPLC (máx. absor.) 96,9 %; tR: 4,91 min.

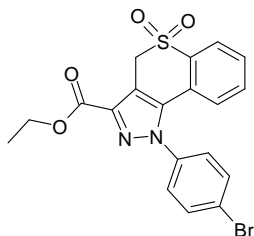
40

**Compuesto intermedio P.29: 5,5-dióxido de 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

5

Si siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,39 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,05-8,03 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 403,0. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 4,84 min.

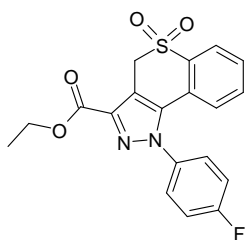
10

**Compuesto intermedio P.30: 5,5-dióxido de 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

15

Si siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,3 g (85 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 448,0. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 4,90 min.

20

**Compuesto intermedio P.31: 5,5-dióxido de 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

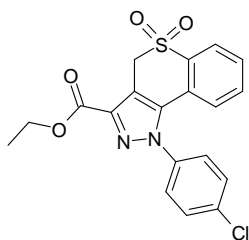
25

Si siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,38 g (94 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 387,0. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 4,54 min.

30

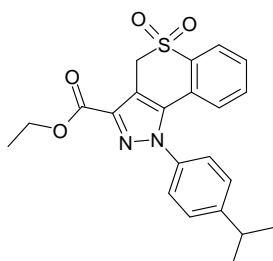
**Compuesto intermedio P.32: 5,5-dióxido de 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

35



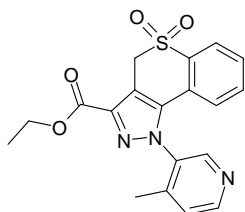
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,32 g (84 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,04-8,02 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 5H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 403,0. HPLC (máx. absor.) 97,3 %; tR: 4,82 min.

10 **Compuesto intermedio P.33: 5,5-dióxido de 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,6 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 4H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). EM (ESI+): 411,0. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 6,79 min.

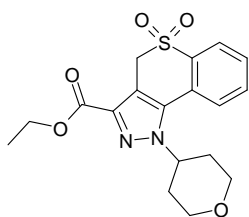
20 **Compuesto intermedio P.34: 5,5-dióxido de 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,3 g (83 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 384,0. HPLC (máx. absor.) 96,1 %; tR: 4,13 min.

30 **Compuesto intermedio P.35: 5,5-dióxido de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

35

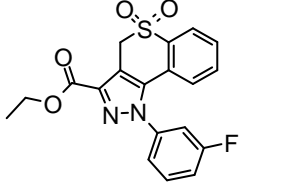
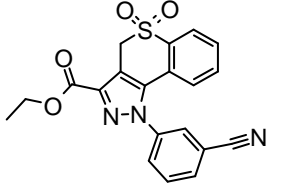
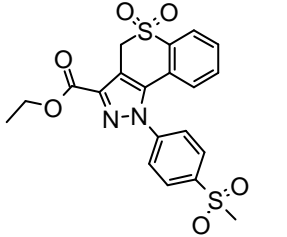
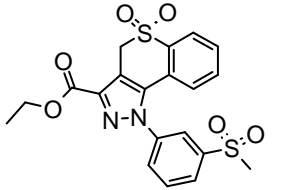
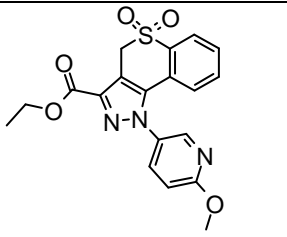


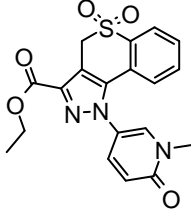
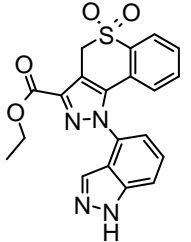
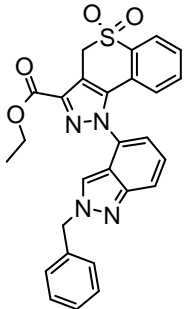
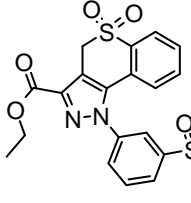
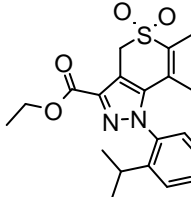
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento P se obtiene 5,5-dióxido de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y peróxido de hidrógeno para obtener 0,6 g (91 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,06-8,04 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 377,0. HPLC (máx. absor.) 94,4 %; tR: 3,61 min.

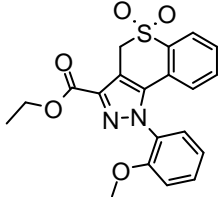
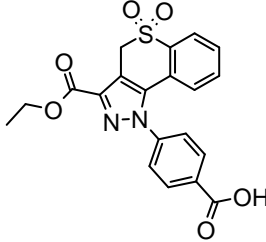
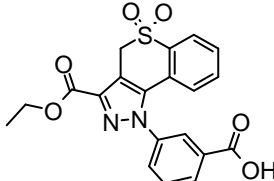
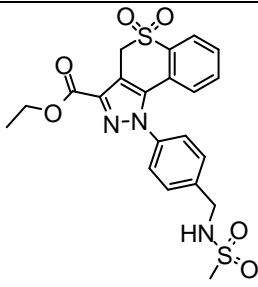
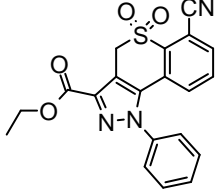
10 Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento P

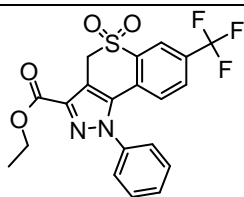
<b>Compuesto intermedio P.36: 5,5-dióxido de 1-(3-(benciloxi)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato</b>	
	<p>11 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,03-8,01 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64-7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,38-7,38 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 3H). EM (ESI+): 475,0. HPLC (máx. absor.): 96 %; tR 5,30 min.</p>
<b>Compuesto intermedio P.37: 5,5-dióxido de 1-(piridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	<p>300 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 386,2</p>
<b>Compuesto intermedio P.38: 5,5-dióxido de 1-(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,69 (m, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,44-7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,40-4,34 (c, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 400,0</p>
<b>Compuesto intermedio P.39: 5,5-dióxido de 1-(3-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	



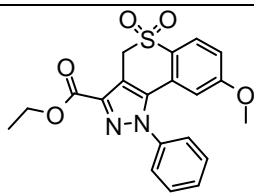
	<p>110 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04-8,02 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,69-7,52 (m, 5H), 7,36-7,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 1,35-1,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 387,0. HPLC (máx. absor.) 95,14 %; tR: 4,58 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.40: 5,5-dióxido de 1-(3-cianofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>0,22 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,37 (c, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 394,0. HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR: 4,26 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.41: 5,5-dióxido de 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>260 mg (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,49-7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,23-7,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05-7,01 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,77-6,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,33-1,29 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 3H). EM (ESI<sup>-</sup>): 444,8. HPLC (máx. absor.) 95,32 %; tR: 3,88 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.42: 5,5-dióxido de 1-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>220 mg (94 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,49-7,48 (dd, <i>J</i> = 2,4, 3,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06-8,04 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,08 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 6,92-6,90 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,41-4,36 (m, 2H), 1,36-1,32 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 446,7. HPLC (máx. absor.) 97,52 %; tR: 3,87 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.43: 5,5-dióxido de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>250 mg (71 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,41 (s, 1H), 7,05-8,02 (m, 1H), 7,94-7,91 (dd, <i>J</i><sub>1</sub> = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,08-7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 400,0. HPLC (máx. absor.) 89,85 %; tR: 4,19 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.44: 5,5-dióxido de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>75 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,40 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,07-7,05 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,35-1,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 400,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.45: 5,5-dióxido de 1-(1<i>H</i>-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>420 mg (78 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,81-6,79 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,36 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 409,1.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.46: 5,5-dióxido de 1-(2-bencil-2<i>H</i>-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>100 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 499,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.47: 5,5-dióxido de 1-{3-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>100 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 476,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.48: 5,5-dióxido de 1-(2-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>67 mg (95 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □: 8,01 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,45 (m, 6H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI+): 411,0. HPLC (máx. absor.): 97,6 %; tR 5,21 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.49: 5,5-dióxido de 1-(2-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-</b></p>	

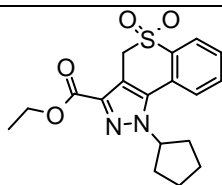
<b>pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	240 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8,00 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,82-6,80 (m, 2H), 5,03-4,93 (m, 2H), 4,35 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 399,0. HPLC (máx. absor.): 95,2 %; tR 4,41 min.
<b>Compuesto intermedio P.50: ácido 4-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]benzoico</b>	
	18,4 g (89 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,28 (sa, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 63,4 %; tR: 3,26 min. EM (ESI <sup>+</sup> ): 412,7.
<b>Compuesto intermedio P.51: ácido 3-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]benzoico</b>	
	1,6 g (78 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,44 (sa, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,39 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 50,1 %; tR: 3,37 min. EM (ESI <sup>+</sup> ): 413,0.
<b>Compuesto intermedio P.52: 5,5-dióxido de 1-(4-((metilsulfonil)amino)metil)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	220 mg (89 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8,04-8,02 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,37-4,35 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 476.
<b>Compuesto intermedio P.53: 5,5-dióxido de 6-ciano-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	170 mg (78 %) del compuesto del título. EM (ESI <sup>+</sup> ): 394,0

**Compuesto intermedio P.54: 5,5-dióxido de 1-fenil-7-(trifluorometil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

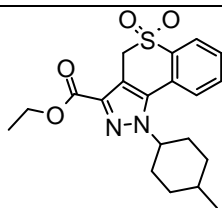
220 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,22 (m, 1H), 8,06-8,03 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,03-7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 1,36-1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 437,0. HPLC (máx. absor.) 96,42 %; tR: 5,28 min.

**Compuesto intermedio P.55: 5,5-dióxido de 8-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

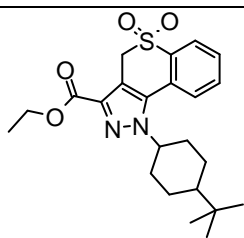
300 mg (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,95-7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 399,0. HPLC (máx. absor.) 95,46 %; tR: 4,59 min.

**Compuesto intermedio P.56: 5,5-dióxido de 1-ciclopentil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

500 mg (76 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ = 8,05-8,03 (m, 1H), 7,8,03-7,97 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,36-4,31 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,34-1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 361. HPLC (máx. absor.) 97,62 %; tR: 4,68 min.

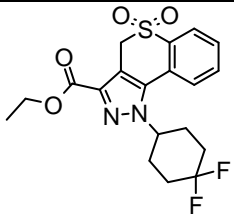
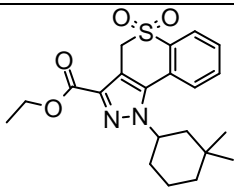
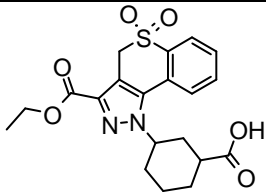
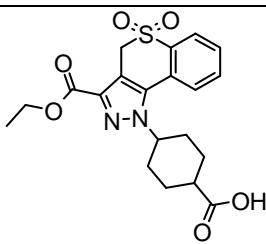
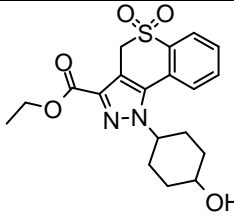
**Compuesto intermedio P.57: 5,5-dióxido de 1-(4-metilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

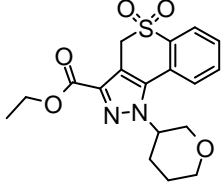
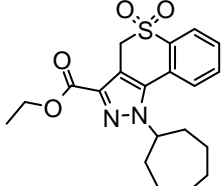
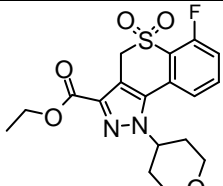
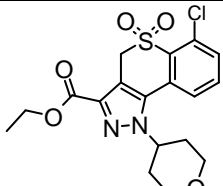
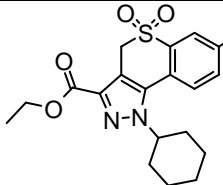
400 mg (92 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 389,0.

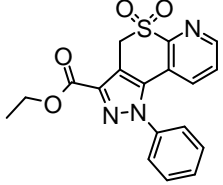
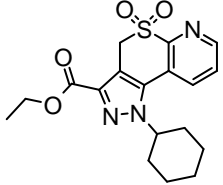
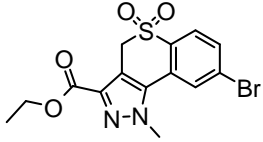
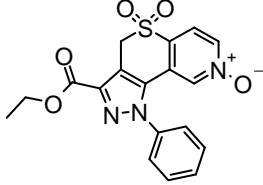
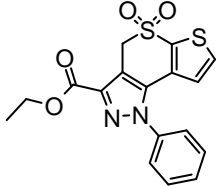
**Compuesto intermedio P.58: 5,5-dióxido de 1-(4-terc-butilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

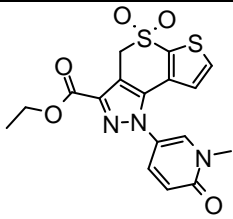
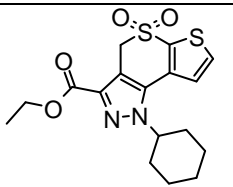
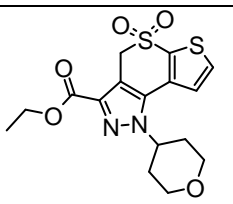
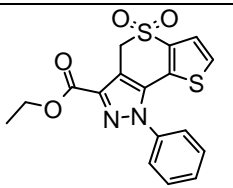
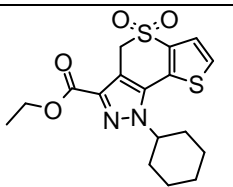
170 mg, rendimiento del 79 % del compuesto del título. EM (ESI+): 431,3.

**Compuesto intermedio P.59: 5,5-dióxido de 1-(4,4-difluorociclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

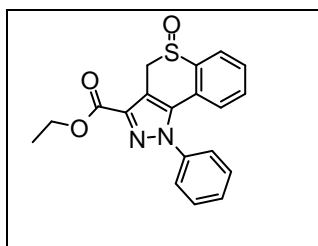
	<p>180 mg (72 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06-8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,37-4,31 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 8H), 1,34-1,31 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 411,2. HPLC (máx. absor.) 97,57 %; tR: 4,78 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.60: 5,5-dióxido de 1-(3,3-dimetilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>200 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06-8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 5H), 1,41-1,37 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 403,2. HPLC (máx. absor.) 97,09 %; tR: 5,52 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.61: 5,5-dióxido del ácido 3-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]ciclohexanocarboxílico</b></p>	
	<p>200 mg (92 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 419,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.62: ácido 4-[3-(etoxicarbonil)tiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]-ciclohexanocarboxílico</b></p>	
	<p>450 mg (83 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 419,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.63: 5,5-dióxido de 1-(4-hidroxiciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>90 mg del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 391,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.64: 5,5-dióxido de 1-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	250 mg (91 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 377,2
<b><u>Compuesto intermedio P.65: 5,5-dióxido de 1-cicloheptil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	230 mg (84 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,05-8,03 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 2,1-2,08 (m, 4H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 6H), 1,34-1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 90,98 %; tR: 5,25 min.
<b><u>Compuesto intermedio P.66: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	430 mg (82 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 60,1 %; tR: 3,13 min. (ESI+): 394,7
<b><u>Compuesto intermedio P.67: 5,5-dióxido de 6-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	330 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,73-7,82 (m, 3H), 4,88-4,97 (m, 3H), 4,30-4,37 (c, J = 9 Hz, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,30-1,35 (t, 3H). EM (ESI+): 410.
<b><u>Compuesto intermedio P.68: 5,5-dióxido de 7-bromo-1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	320 mg (74 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,12-8,11 (m, 2H), 7,80-7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 6H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 4H). EM (ESI+): 453,0. HPLC (máx. absor.) 87,26 %; tR: 5,50 min.
<b><u>Compuesto intermedio P.69: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato de etilo</u></b>	

	<p>200 mg (91 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):            □ 8,72-8,71 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,56-7,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7,17-7,15 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 1,36-1,32 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,0. HPLC (máx. absor.) 94,77 %; tR: 3,69 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.70: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidropirazol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>160 mg (73 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)            □ = 8,80-8,79 (d, <i>J</i> = 4,64 Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,94-7,91 (dd, <i>J</i><sub>1</sub> = 4,68 Hz, <i>J</i><sub>2</sub> = 8,16 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,37-4,31 (c, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,34-1,31 (t, <i>J</i> = 7,12 Hz, 3H), 1,28 (m, 1H). EM (ESI+): 376,2. HPLC (máx. absor.) 92,62 %; tR: 4,24 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.71: 5,5-dióxido de 8-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>300 mg (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)            □ = 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 5H), 1,33-1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 386. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,97 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.72: 5,5,8-trióxido de 1-fenil-1,4-dihidropirazol[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridin-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>100 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 386,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.73: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>290 mg (76 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):            □ 8,02-8,00 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 5H), 6,32-6,31 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 1,34-1,31 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI+): 375,0. HPLC (máx. absor.) 94,33 %; tR: 4,42 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio P.74: 5,5-dióxido de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

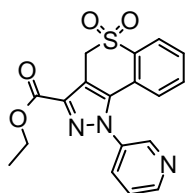
	30 mg (92 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 405,9.
<b><u>Compuesto intermedio P.75: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	200 mg (92 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 381,2.
<b><u>Compuesto intermedio P.76: 5,5-dióxido de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6] tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	70 mg (64 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 80,4 %; tR: 3,18 min. EM (ESI+): 382,7.
<b><u>Compuesto intermedio P.77: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]-pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	250 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 375,0.
<b><u>Compuesto intermedio P.78: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	150 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 381,2.
<b><u>Compuesto intermedio P.79: 5-óxido de 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	





140 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (dd, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,47 (td, J = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,72 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 97,3 %; tR: 3,25 min.

**Compuesto intermedio P.80: 5,5-dióxido de 1-(1-oxidopiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**



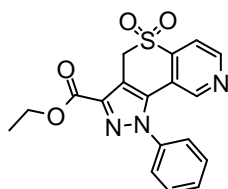
5

10

15

A una solución de 5,5-dióxido de 1-(1-oxidopiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (300 mg; 0,78 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) se añade polvo de hierro (175 ml; 3,12 mmol). La masa de reacción se calienta a 85 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoriza mediante TLC. El solvente se elimina completamente a presión reducida. El material sin procesar obtenido se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se seca usando sulfato sódico y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 8,85-8,84 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,79-8,78 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 3H), 6,87-6,85 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,40-4,35 (c, 2H), 1,35-1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,2. HPLC (máx. absor.): 97,29 %; tR 3,24 min.

**Compuesto intermedio P.81: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridin-3-carboxilato de etilo**



20

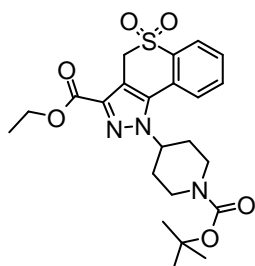
25

A una solución de 5,5,8-trióxido de 1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,1 g; 0,259 mmol) en ácido acético glacial se añade polvo de hierro (58 mg; 1,038 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la masa de reacción se calienta a 85 °C durante 1 h. La masa de reacción se concentra completamente a presión reducida y se reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca usando sulfato sódico y se concentra a presión reducida para obtener un rendimiento de 80 mg, 83 % del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 8,85-8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,38-4,36 (c, 2H), 1,35-1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3H). EM (ESI+): 370,0.

**Procedimiento Q**

30

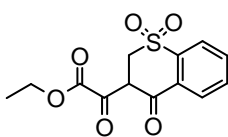
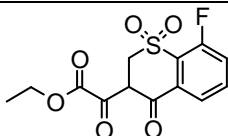
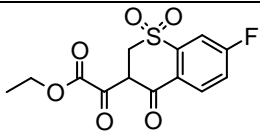
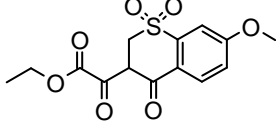
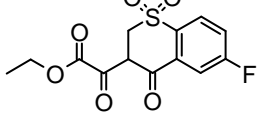
**Compuesto intermedio Q.1: 5,5-dióxido de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

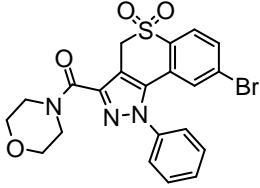
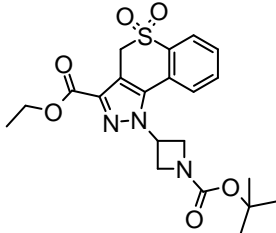
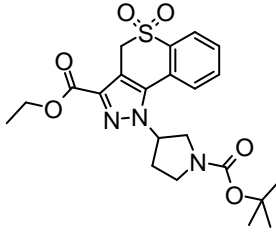
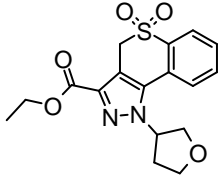
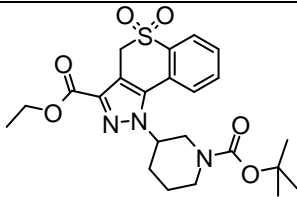


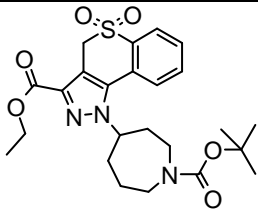
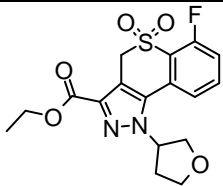
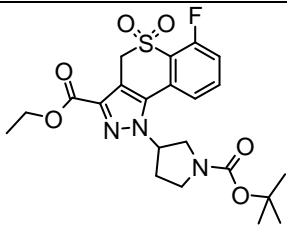
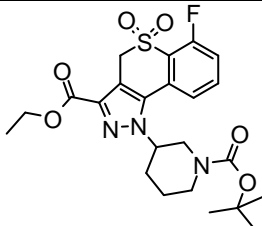
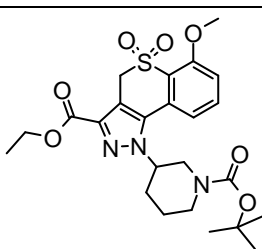
5 A una solución de 1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (3,05 g; 6,88 mmol; 1 eq.) en DCM (36,6 ml) a 0 °C se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,97 g; 17,19 mmol; 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 30 min. Se añade DCM y la fase orgánica se lava 3 veces con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, se concentra para obtener 2,8 g (86 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 64,9 %; tR: 4,90 min. EM (ESI-): 474,3

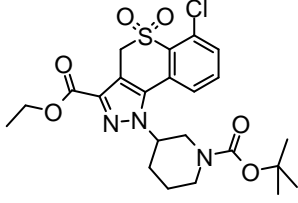
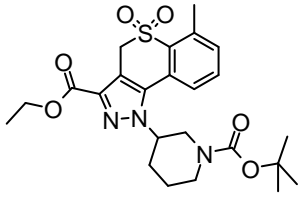
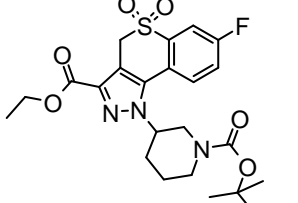
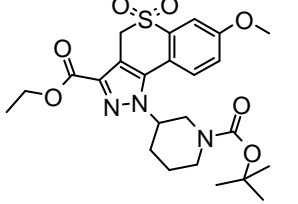
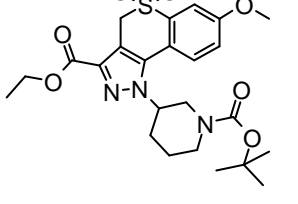
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento Q

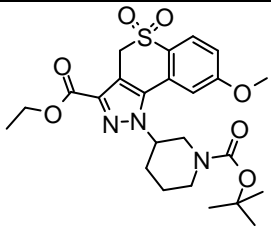
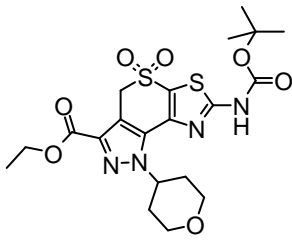
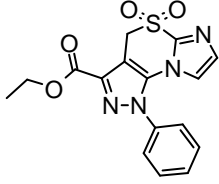
10

<b>Compuesto intermedio Q.2: (1,1-dióxido-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	7,18 g (78 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>1</sup> H 1H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ (DMSO) δ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 5,00-4,33cf cf (sa, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 297,06. HPLC (máx. absor.) 89,7 %; tR: 2,59 min.
<b>Compuesto intermedio Q.3: (6-fluoro-1,1-dióxido-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	1,44 g (cant.) del compuesto del título. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+): 339,09. HPLC (máx. absor.) 73,7 %; tR: 3,37 min.
<b>Compuesto intermedio Q.4: (7-fluoro-1,1-dióxido-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	1 g (89 %) del compuesto del título. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI-): 313,15.
<b>Compuesto intermedio Q.5: (7-metoxi-1,1-dióxido-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	550 mg (99 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. EM (ESI+): 327,1.
<b>Compuesto intermedio Q.6: (8-fluoro-1,1-dióxido-4-oxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-3-il)(oxo)acetato de etilo</b>	
	150 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI-): 313,9.
<b>Compuesto intermedio Q.7: 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidro-</b>	

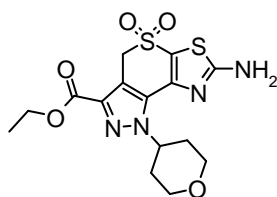
<b><u>tiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	27 mg del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,93 (sa, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 93,05 %; tR: 4,5 min.
<b><u>Compuesto intermedio Q.8: 5,5-dióxido de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	5,45 g (91 %) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO-d6) $\delta$ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 5,82-5,77 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,35 (m, 3H), 7,90-7,87 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 56,8 %; tR: 4,23 min. EM (ESI-): 345,8
<b><u>Compuesto intermedio Q.9: 5,5-dióxido de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	4,84 g (87 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (máx. absor.) 83,8 %; tR: 4,30 min. EM (ESI-): 460,90.
<b><u>Compuesto intermedio Q.10: 5,5-dióxido de 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	1,13 g (cant.) del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (máx. absor.) 77,5 %; tR: 3,19 min. EM (ESI+): 363,15.
<b><u>Compuesto intermedio Q.11: 5,5-dióxido de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	13,25 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8,14-7,72 (m, 4H), 4,89 (d, J = 0,9, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,04-3,83 (m, 1H), 3,20 (t, J = 11,6, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,39-2,06 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 1H), 1,53-1,20 (m, 11H). EM (ESI-): 474,4.
<b><u>Compuesto intermedio Q.12: 5,5-dióxido de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)azepán-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	

	4 g (83 %) del compuesto del título. EM (ESI-): 488.
<b>Compuesto intermedio Q.13: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	900 mg (cant.) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 73,4 %; tR: 3,24 min. EM (ESI+): 381,16.
<b>Compuesto intermedio Q.14: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]-6-fluoro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	10,5 g (98 %) del compuesto del título. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (máx. absor.) 53,3 %; tR: 4,80 min. EM (ESI-): 477,8.
<b>Compuesto intermedio Q.15: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-6-fluoro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	1,13 g (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI-): 491,7
<b>Compuesto intermedio Q.16: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-6-metoxi-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato</b>	
	5,6 g del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,53-7,36 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,65 (sa, 1H), 4,35 (c, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 4,18 (sa, 1H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,9 (sa, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 12H). EM (ESI+): 504,44. HPLC (máx. absor.) 71,5 %; tR: 4,74 min.
<b>Compuesto intermedio Q.17: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-6-cloro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	

	<p>5,8 g (97 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 62,7 %; tR: 4,52 min. EM (ESI-): 508,29.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.18: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-6-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>9,4 g (91 %) del compuesto del título. EM (ESI-): 488,5.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.19: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-7-fluoro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>9 g (88 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (máx. absor.) 75,7 %; tR: 5,22 min. EM (ESI-): 492,4</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.20: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-7-metoxi-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>5,56 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,94 (sa, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,7, 1H), 7,47-7,29 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,72 (sa, 1H), 4,35 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 4,18 (sa, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,19 (t, <i>J</i> = 11,6, 1H), 2,88 (sa, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,93-1,76 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,48-1,22 (m, 12H). EM (ESI-): 504,44.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.21: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>800 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 8,22-8,09 (m, 1H), 7,99 (sa, 1H), 7,96-7,84 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,93-4,70 (m, 1H), 4,36 (c, <i>J</i> = 7,06, 7,08 Hz, 2H), 4,28-4,00 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,07-2,73 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 1H), 1,53-1,20 (m, 12H). HPLC (máx. absor.) 92,0 %; tR: 5,33 min. UPLC/EM: (EN+) 504,1.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.22: 5,5-dióxido de 1-[1-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-8-metoxi-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	

	<p>1,9 g (93 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (máx. absor.) 89,1 %; tR: 4,74 min. EM (ESI-): 504,5</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.23: 5,5-dióxido de 7-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>190 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. HPLC (máx. absor.) 90,6 %; tR: 4,39 min. EM (ESI+): 498,7.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Q.24: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidroimidazo[2,1-b]pirazolo[3,4-d]-[1,3]tiazin-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>37 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,72-7,64 (m, 5H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (c, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 3H). EM (ESI+): 359,2; HPLC (máx. absor.) 98,94 %; tR: 3,70 min.</p>

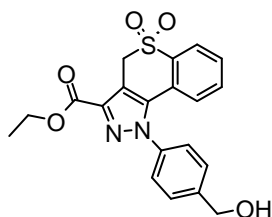
**Compuesto intermedio Q.25: 5,5-dióxido de 7-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo**



5

10

A una suspensión fina de 5,5-dióxido de 7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo (182 mg; 0,37 mmol; 1,00 eq.) en DCM (540 μl) se añade TFA (180 μl; 2,34 mmol; 6,40 eq.). La mezcla se agita a TA durante toda la noche, tras lo cual se añade agua a la mezcla de reacción. El precipitado se lava con agua y, a continuación, se seca al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 8,34 (sa, 2H), 5,61-5,43 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,12-3,93 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,20-1,87 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 95,1 %; tR: 2,28 min. EM (ESI+): 398,7.

**Procedimiento R****Compuesto intermedio R.1: 5,5-dióxido de 1-[4-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

5

10

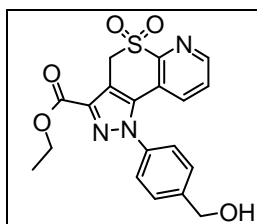
15

A una solución de ácido 4-[3-(etoxicarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]benzoico (21,88 g; 53,05 mmol; 1 eq.) en THF (350 ml) se añade trietilamina (14,71 ml; 106,11 mmol; 2 eq.) seguido de cloroformato de isobutilo (13,83 ml; 106,11 mmol; 2 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a TA durante 30 min y, a continuación, se enfría a 0 °C. Se añade borohidruro sódico (10 g; 265,27 mmol; 5 eq.) en porciones. Después de 5 h, se añade THF (100 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 35 °C durante 1 día y luego a TA durante 2 días. Se añade borohidruro sódico (1 eq) y después de 6 h en agitación, la reacción se detiene mediante la adición en porciones de agua a 0 °C durante 2 h. El producto se extrae con EtOAc, las capas orgánicas se lavan con HCl 1 m (2x) y salmuera y, a continuación, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recoge en DCM y HCl 1 m. El precipitado formado se filtra y se recristaliza en DCE para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,68-7,48 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 68,2 %; tR: 3,02 min. EM (ESI+): 398,9

**Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento R.**

20

<b><u>Compuesto intermedio R.2: 5,5-dióxido de 1-[3-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	compuesto del título como una pasta de color naranja. HPLC (máx. absor.) 63,4 %; tR: 3,64 min. EM (ESI+): 399,0.
<b><u>Compuesto intermedio R.3: 5,5-dióxido de 1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	350 mg (80 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 406,0.
<b><u>Compuesto intermedio R.4: 5,5-dióxido de 1-[4-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato de etilo</u></b>	

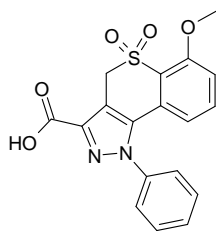


160 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  
 □ 8,72-8,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H),  
 7,50-7,48 (m, 2H), 7,20-7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,46-5,43 (m, 1H),  
 5,09 (s, 2H), 4,64-4,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 1,35-  
 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 400,0.

### Procedimiento S

#### Compuesto intermedio S.1: 5,5-dióxido del ácido 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

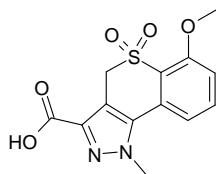
5



A una solución de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,23 g; 0,57 mmol) en THF (10 ml) se añade una solución ac. de NaOH (2,8 ml; 1 M; 2,85 mmol; 5 Eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita durante 4 h. El solvente se elimina a presión reducida y se añade solución ac. de HCl 1 M. El producto se extrae con EtOAc (2x). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener 0,2 g (70 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □□13,5 (sa, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 371,0. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 3,30 min.

15

#### Compuesto intermedio S.2: 5,5-dióxido del ácido 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

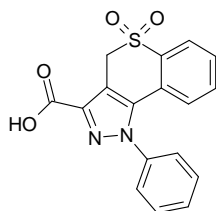


20

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,3 (sa, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 309,0. HPLC (máx. absor.) 96,3 %; tR: 2,12 min.

25

#### Compuesto intermedio S.3: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

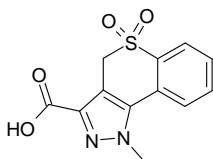


30

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,47 g (cant.) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,5 (sa, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 5H), 7,55-7,51 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 7,64 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 341,0. HPLC (máx. absor.) 97,0 %; tR: 3,48 min.

35

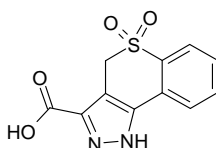


**Compuesto intermedio S.4: 5,5-dióxido del ácido 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,69 g (94 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,32 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,27 (s, 3H). EM (ESI+): 279,0. HPLC (máx. absor.) 95,4 %; tR: 2,3 min.

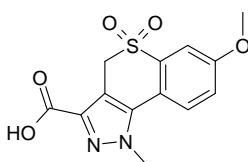
10

**Compuesto intermedio S.5: 5,5-dióxido del ácido 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,32 g (71 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H). EM (ESI+): 265,0. HPLC (máx. absor.) 93,5 %; tR: 2,32 min.

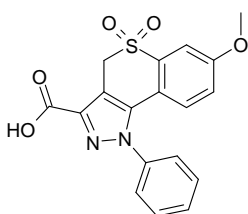
20

**Compuesto intermedio S.6: 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,34 g (89 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,26 (sa, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). EM (ESI+): 309,0. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 2,63 min.

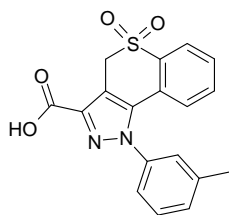
30

**Compuesto intermedio S.7: 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

35

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,49 g (87 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,64-7,61 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). EM (ESI+): 371,0. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 3,72 min.

40

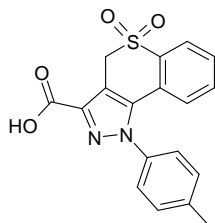
**Compuesto intermedio S.8: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,70 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 355,0. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 3,85 min.

**Compuesto intermedio S.9: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

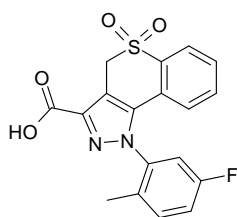
15



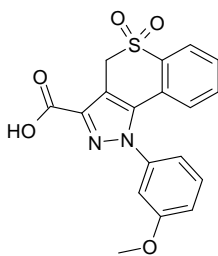
20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,88 g (95 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,55 (sa, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 355,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 3,84 min.

**Compuesto intermedio S.10: 5,5-dióxido del ácido 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25



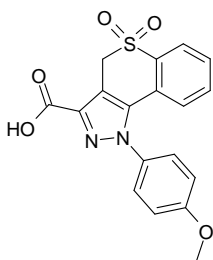
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,54 g (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,62 (sa, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,66-7,47 (m, 5H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,77 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 373,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 3,84 min.

**Compuesto intermedio S.11: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,35 g (75 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 371,0. HPLC (máx. absor.) 93,5 %; tR: 3,62 min.

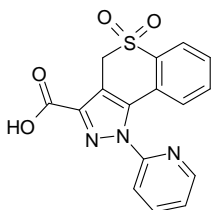
10

**Compuesto intermedio S.12: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,83 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,54 (sa, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 371,0. HPLC (máx. absor.) 92,3 %; tR: 3,57 min.

20

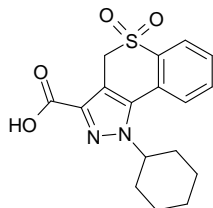
**Compuesto intermedio S.13: 5,5-dióxido del ácido 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

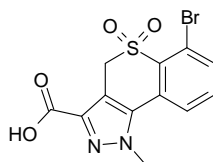
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,22 g (95 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,68 (sa, 1H), 8,54 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 342,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 2,79 min.

30

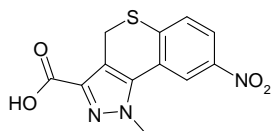
35

**Compuesto intermedio S.14: 5,5-dióxido del ácido 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

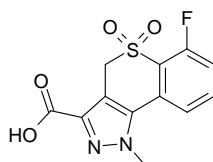
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,88 g (95 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,34 (sa, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,82 (m, 8H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H). EM (ESI+): 347,0. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 3,89 min.

**Compuesto intermedio S.15: 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

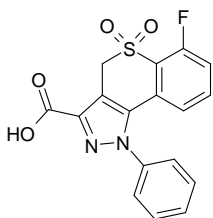
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,3 (sa, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,20 (s, 3H). EM (ESI+): 357,0. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 2,89 min.

**Compuesto intermedio S.16: ácido 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene el ácido 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,088 g (72 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz,) □ 13,1 (sa, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,22 (s, 2H). EM (ESI+): 292,0. HPLC (máx. absor.) 96,8 %; tR: 3,55 min.

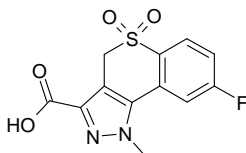
**Compuesto intermedio S.17: 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,24 g (77 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,3 (sa, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,24 (s, 3H). EM (ESI+): 297,0. HPLC (máx. absor.) 96,3 %; tR: 2,46 min.

**Compuesto intermedio S.18: 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

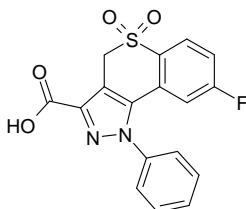
5

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,29 g (78 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 359,0.

**Compuesto intermedio S.19: 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

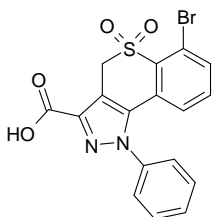
15

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,11-8,07 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). EM (ESI+): 297,0.

**Compuesto intermedio S.20: 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 6,43-6,40 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). EM (ESI+): 359,0.

**Compuesto intermedio S.21: 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

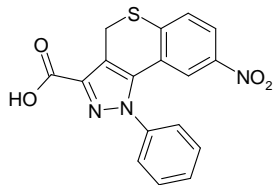
35

Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz,

1H), 5,08 (s, 2H), 4,37 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,9$  Hz, 3H). EM (ESI+): 420,0. HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 3,96 min.

**Compuesto intermedio S.22: ácido 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

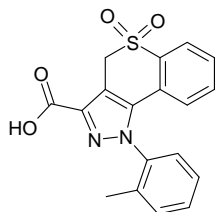
5



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene el ácido 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,7 g (71 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  13,3 (sa, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,52 (dd,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,40 (s, 2H). EM (ESI+): 354,0. HPLC (máx. absor.) 93,2 %; tR: 4,33 min.

**Compuesto intermedio S.23: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

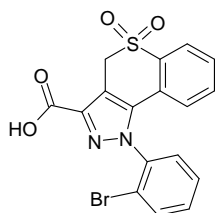
15



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,4 g (85 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  13,6 (sa, 1H), 8,00 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,63-7,48 (m, 6H), 6,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,85 (s, 3H). EM (ESI+): 355,0. HPLC (máx. absor.) 96,9 %; tR: 3,74 min.

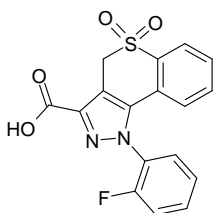
**Compuesto intermedio S.24: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,3 g (71 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\square$  13,6 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,73-7,58 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 2H). EM (ESI+): 420,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 3,70 min.

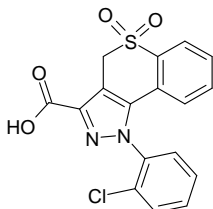
35

**Compuesto intermedio S.25: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,67-7,50 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H). EM (ESI+): 359,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,48 min.

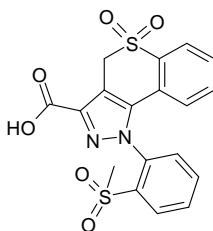
10

**Compuesto intermedio S.26: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83-7,56 (m, 6H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,06-4,95 (m, 2H). EM (ESI+): 375,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 3,65 min.

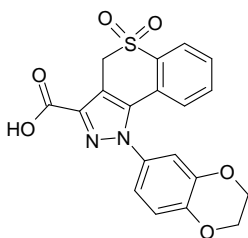
20

**Compuesto intermedio S.27: 5,5-dióxido del ácido 1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,35 g (74 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,29 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). EM (ESI+): 419,0. HPLC (máx. absor.) 96,6 %; tR: 3,09 min.

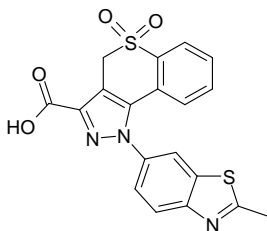
30

**Compuesto intermedio S.28: 5,5-dióxido del ácido 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,15 g (97 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,5 (sa, 1H), 8,00 (dd, J = 7,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,35-4,34 (m, 4H). EM (ESI+): 399,0. HPLC (máx. absor.) 96,4 %; tR: 3,35 min.

10

**Compuesto intermedio S.29: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

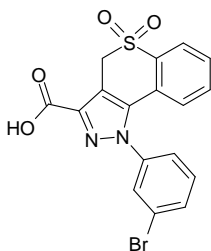
15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,090 g (79 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,86 (s, 3H). EM (ESI+): 412,0. HPLC (máx. absor.) 95,9 %; tR: 3,24 min.

20

**Compuesto intermedio S.30: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

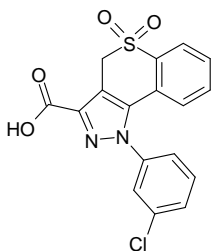
25



30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,29 g (88 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,67-7,50 (m, 4H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). EM (ESI+): 420,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,95 min.

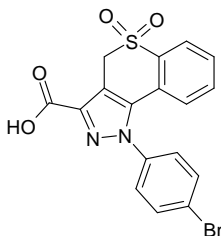


**Compuesto intermedio S.31: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,28 g (97 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 375,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 5,87 min.

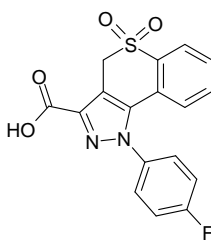
10

**Compuesto intermedio S.32: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

15

Siguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,96 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 420,0. HPLC (máx. absor.) 96,4 %; tR: 4,03 min.

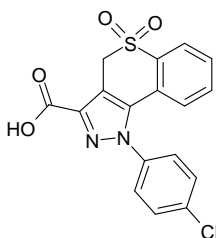
20

**Compuesto intermedio S.33: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

Siguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,6 (sa, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,96 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 359,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,57 min.

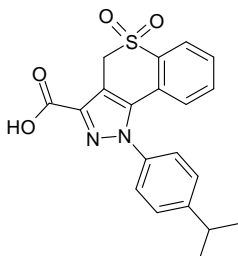
30

**Compuesto intermedio S.34: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,63 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 6H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,96 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 343,0. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 3,93 min.

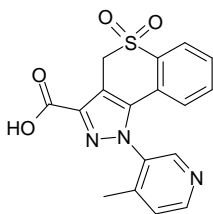
10

**Compuesto intermedio S.35: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,45 g (88 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,5 (sa, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 4H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 383,0. HPLC (máx. absor.) 95,2 %; tR: 4,56 min.

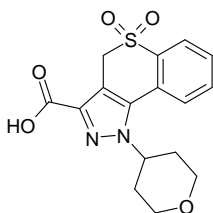
20

**Compuesto intermedio S.36: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

25

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,65 (sa, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,95 (s 2H), 2,43 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 356,0. HPLC (máx. absor.) 97,4 %; tR: 3,22 min.

30

**Compuesto intermedio S.37: 5,5-dióxido del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

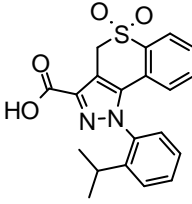
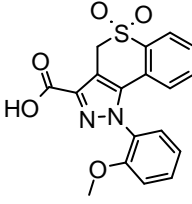
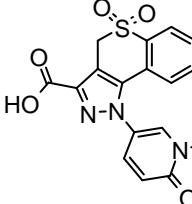
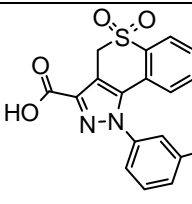
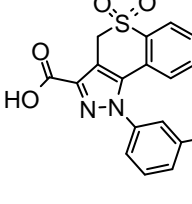
5

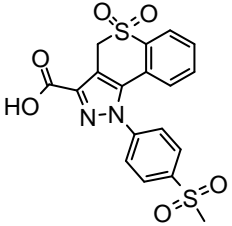
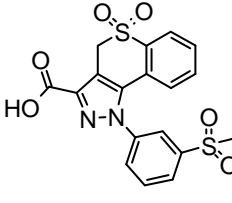
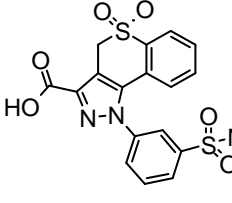
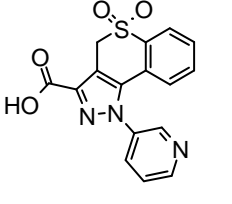
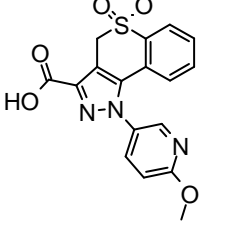
10

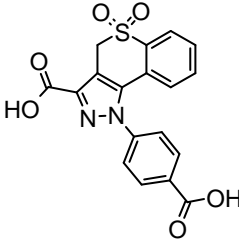
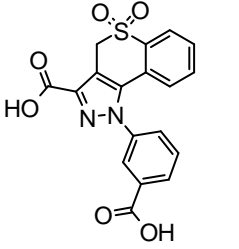
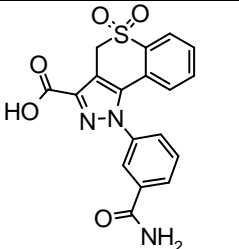
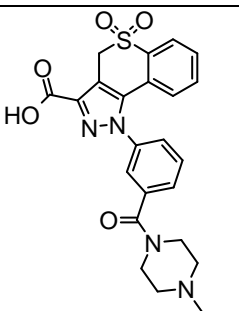
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento S se obtiene 5,5-dióxido del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo para obtener 0,35 g (75 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 13,3 (sa, 1H), 8,04 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,74 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H). EM (ESI+): 349,0. HPLC (máx. absor.) 94,6 %; tR: 2,69 min.

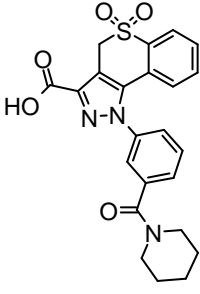
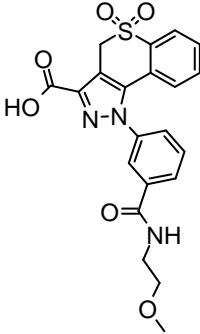
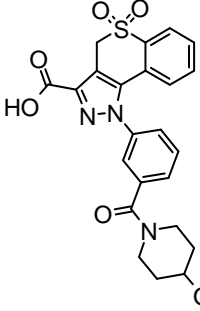
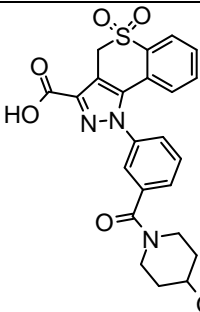
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento S.

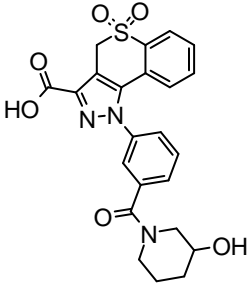
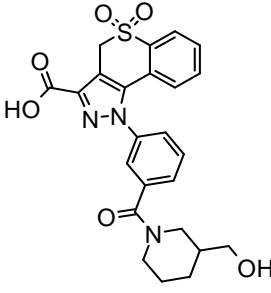
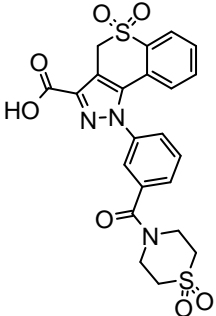
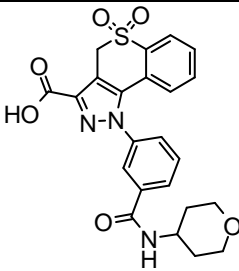
<b>Compuesto intermedio S.38: ácido 3-(3-tieniltilio)propánico</b>	
	5,4 g (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 12,35 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 3,06-3,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H).
<b>Compuesto intermedio S.39: 5-óxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	30 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,25 (sa, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,53 (s, 1H). HPLC (máx. absor.) 89,4 %; tR: 3,10 min.
<b>Compuesto intermedio S.40: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(benciloxi)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	4,4 g (85 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □: □ 13,30 (1H, sa), 8,020-8,001 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,648-7,610 (m, 1H), 7,578-7,519 (m, 2H), 7,499-7,4217 (m, 2H), 7,384-7,327 (m, 2H), 7,309-7,279 (m, 2H), 7,223-7,219 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,039-7,019 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,852-6,832 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,178 (s, 2H), 4,963 (s, 2H). EM (ESI+): 447,0. HPLC (máx. absor.): 96 %; tR 4,56 min.
<b>Compuesto intermedio S.41: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	

	<p>550 mg (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): □ 8,00 (dd, <i>J</i> = 1,1, 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,44 (m, 6H), 6,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,06 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI+): 383,0. HPLC (máx. absor.): 98,9 %; tR 4,27 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.42: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>150 mg (81 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): □ 13,50 (sa, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 1,0, 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,02-4,91 (m, 2H), 3,57 (s, 3H). EM (ESI+): 371,0. HPLC (máx. absor.): 98,1 %; tR 3,50 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.43: 5,5-dióxido del ácido 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>32 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,29 (m, 1H), 8,01-8,00 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,54-6,51 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). EM (ESI+): 372,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.44: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>80 mg (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,64 (sa, 1H), 8,03-8,01 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,69-7,51 (m, 5H), 7,36-7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H). EM (ESI+): 359,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.45: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-cianofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>365 mg (83 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 13,3 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,69-7,65 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,61 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 6,88-6,86 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H). EM (ESI+): 366,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.46: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	

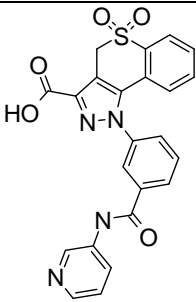
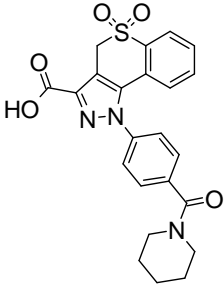
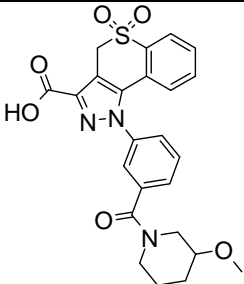
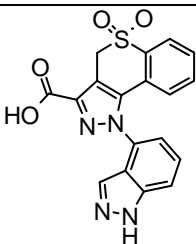
	<p>200 mg (85 %) del compuesto del título. EM (ESI-): 416,8. HPLC (máx. absor.) 95,78 %; tR: 3,00 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.47: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>150 mg (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 13,70 (sa, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 4H), 6,93-6,91 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). EM (ESI-): 416,8. HPLC (máx. absor.) 96,98 %; tR: 2,97 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.48: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>65 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 448,0.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.49: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piridin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>50 mg, rendimiento del 77 % del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 13,66 (sa, 1H), 8,84-8,83 (d, <i>J</i> = 5,12 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 2H), 5,10 (s, 2H). EM (ESI+): 342,0.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.50: 5,5-dióxido del ácido 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>170 mg (83 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 13,62 (sa, 1H), 8,40-8,39 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,93-7,90 (dd, <i>J</i><sub>1</sub> = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,07-7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). EM (ESI-): 370,0. HPLC (máx. absor.) 90,31 %; tR: 3,26 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.51: ácido 1-(4-carboxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	

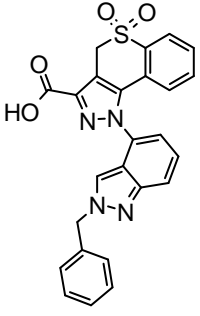
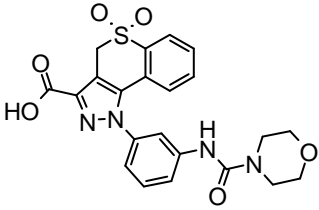
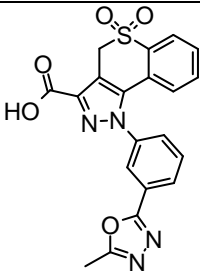
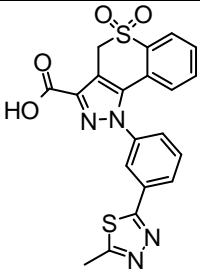
	140 mg (75 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 385,0.
<b>Compuesto intermedio S.52: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-carboxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	EM (ESI+): 385,0. HPLC (máx. absor.) 51,4 %; tR: 2,58 min.
<b>Compuesto intermedio S.53: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(aminocarbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	EM (ESI+) 384,0. HPLC (máx. absor.): 41,6 %; tR 2,98 min.
<b>Compuesto intermedio S.54: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	80 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.
<b>Compuesto intermedio S.55: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	

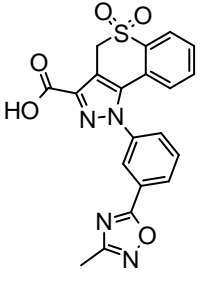
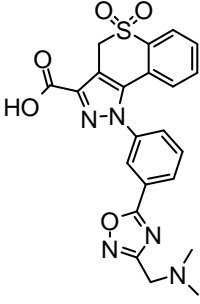
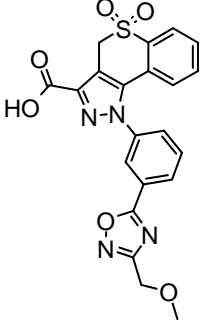
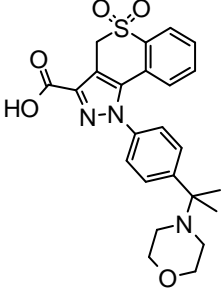
	240 mg (85 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 452,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.56: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	60 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI+): 442,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.57: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil}fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	80 mg (77 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 482,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.58: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil}fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	75 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 468,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.59: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil}fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	

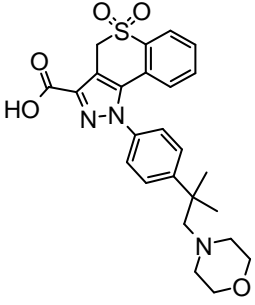
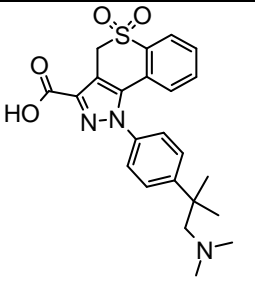
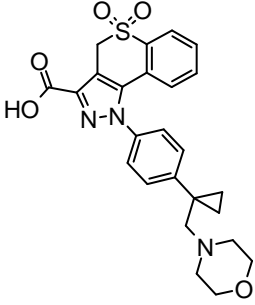
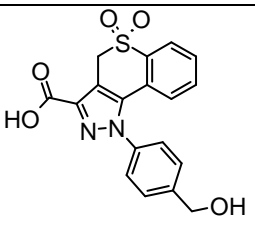
	60 mg (80 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 468,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.60: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-([3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonyl)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	50 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 482,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.61: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il]carbonyl)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	95 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 502,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.62: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)carbonyl]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	90 mg (88 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 468.

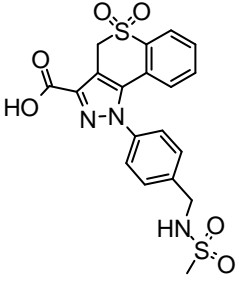
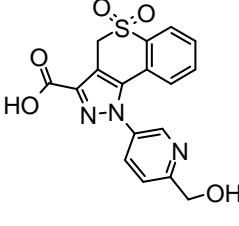
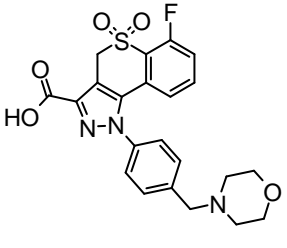
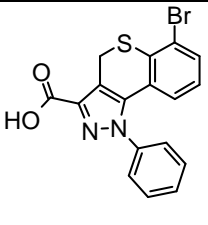
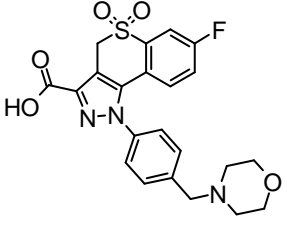


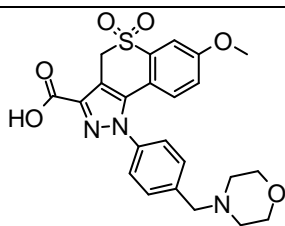
<b><u>Compuesto intermedio S.63: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(piridin-3-ilamino)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	70 mg (82 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 461,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.64: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	120 mg (75 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 453,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.65: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	60 mg (70 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 482,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.66: 5,5-dióxido del ácido 1-(1H-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	300 mg (77 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,81-6,79 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H). EM (ESI+): 381,2.
<b><u>Compuesto intermedio S.67: 5,5-dióxido del ácido 1-(2-bencil-2H-indazol-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	

	300 mg (77 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 471,2.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.68: 5,5-dióxido de 1-{3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]fenil}-1,4-dihidro-tiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato</u></b></p>	
	60 mg (79 %) del compuesto del título.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.69: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	20 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 423,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.70: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	100 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 371,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.71: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	

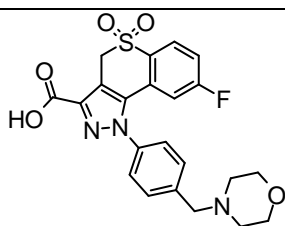
	25 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 423,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.72: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	100 mg (70 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 466,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.73: 5,5-dióxido del ácido 1-{3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	220 mg (78 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 453,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.74: hidrocloreuro de 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(1-metil-1-morfolin-4-ilet)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	81 mg (89 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI+): 466,32. HPLC (máx. absor.) 91,0 %; tR: 2,08 min.
<p><b><u>Compuesto intermedio S.75: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-ilet)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	

	<p>483 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 13,62 (sa, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,87-7,70 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 6,92-6,76 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,04-4,75 (m, 4H), 4,75-4,59 (s, 2H), 3,25-3,06 (m, 2H), 3,06-2,78 (m, 2H), 1,54 (s, 6H). EM (ESI+): 482,3. HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 2,26 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.76: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>679 mg (95 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 13,20 (sa, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 6,88-6,75 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,67-2,54 (m, 6H), 2,54-2,46 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). EM (ESI+): 440,3. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 2,24 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.77: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-[1-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>82 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 13,51 (sa, 1H), 10,05 (sa, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,82-7,43 (m, 6H), 7,07-7,94 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,19-2,94 (m, 2H), 1,44-1,02 (m, 6H). EM (ESI+): 482,3. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 2,34 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.78: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-(hidroximetil)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>5,29 g (100 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 13,57 (sa, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,67-7,47 (m, 6H), 6,876,84 (m, 1H), 5,45 (ta, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,65 (da, 1H). HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 2,26 min. EM (ESI+): 371,0.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.79: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-[(metilsulfonyl)amino]metil)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	

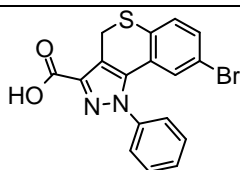
	<p>70 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 13,5 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,59-2,58 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 448. HPLC (máx. absor.) 83,6 %; tR: 3,04 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.80: 5,5-dióxido del ácido 1-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>550 mg (94 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 372,0</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.81: 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>141 mg (100 %) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>): 458,3.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.82: ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>1,5 g (80 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,53-7,44 (m, 4H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,30 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): (M+2): 389,0.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio S.83: 5,5-dióxido del ácido 7-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b></p>	
	<p>HPLC (máx. absor.) 73,4 %; tR: 2,62 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 458,3.</p>

**Compuesto intermedio S.84: 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

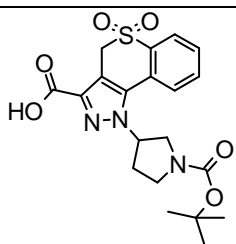
17 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 75,7 %; tR: 3,30 min. EM (ESI+): 470,29.

**Compuesto intermedio S.85: 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

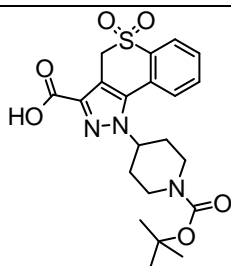
300 mg (cant.) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI+): 458,2.

**Compuesto intermedio S.86: ácido 8-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

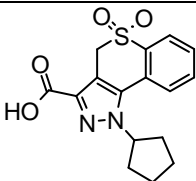
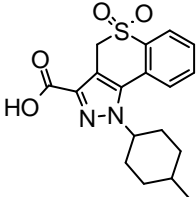
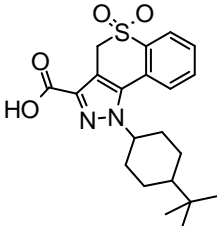
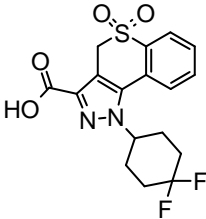
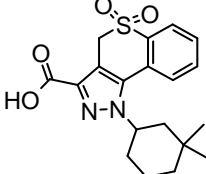
0,730 g (98 %) del compuesto del título. RMN 1H (400 mHz, DMSO-D6):  $\delta$  13,30 (sa, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,69-6,68 (d, 1H), 4,25 (s, 2H) EM (ESI+): 480,3. HPLC (máx. absor.) 93,18 %; tR: 4,94 min.

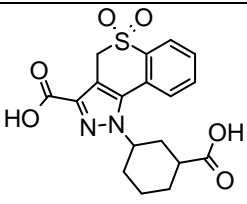
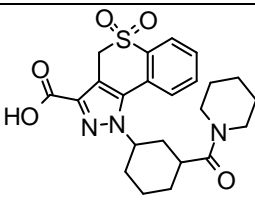
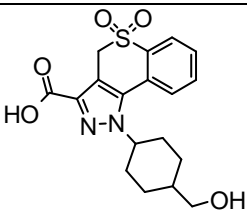
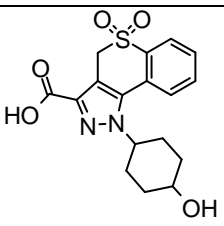
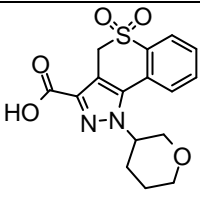
**Compuesto intermedio S.87: 5,5-dióxido del ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

350 mg del compuesto del título. EM (ESI-): 432,0.

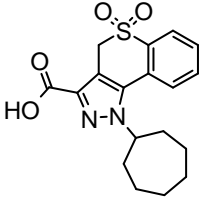
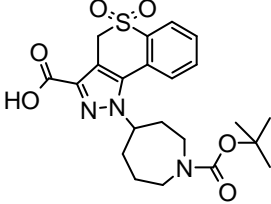
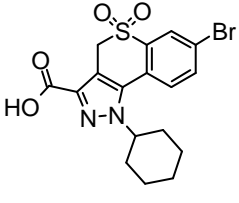
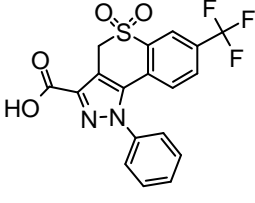
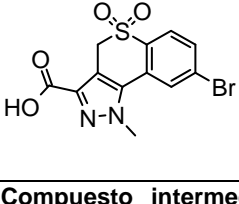
**Compuesto intermedio S.88: 5,5-dióxido del ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

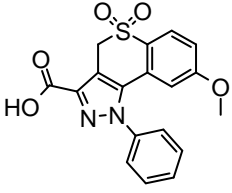
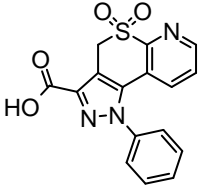
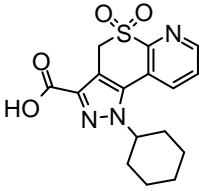
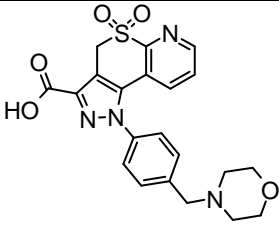
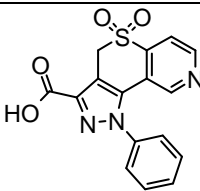
2,48 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI-): 445,7.

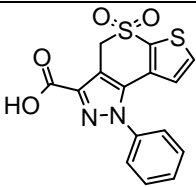
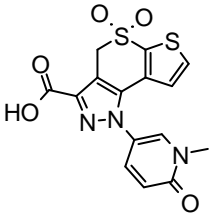
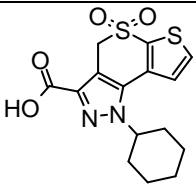
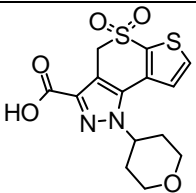
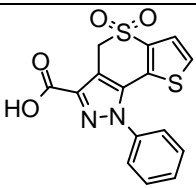
<b>Compuesto intermedio S.89: 5,5-dióxido del ácido 1-ciclopentil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	320 mg (77 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): □ 13,3 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,91-7,90 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 5,32-5,29 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 349. HPLC (máx. absor.): 98,12 %; tR 3,65 min.
<b>Compuesto intermedio S.90: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	350 mg (97 %) del compuesto del título. EM (ESI <sup>-</sup> ): 359,0.
<b>Compuesto intermedio S.91: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-terc-butilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	100 mg del compuesto del título. EM (ESI <sup>-</sup> ): 401,0.
<b>Compuesto intermedio S.92: 5,5-dióxido del ácido 1-(4,4-difluorociclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	143 mg (85 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ; 400 MHz): δ 13,49 (sa, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,31-2,18 (m, 8H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 383,2. HPLC (máx. absor.) 92,83 %; tR: 3,80 min.
<b>Compuesto intermedio S.93: 5,5-dióxido del ácido 1-(3,3-dimetilciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b>	
	123 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,06-8,01 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 4,85 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 375,2. HPLC (máx. absor.) 88,06 %; tR: 4,62 min.
<b>Compuesto intermedio S.94: 5,5-dióxido del ácido 1-(3-carboxiciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno-</b>	

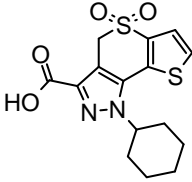
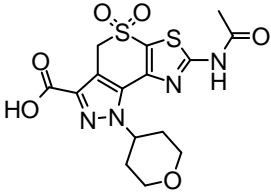
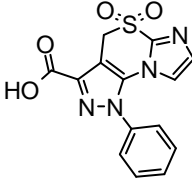
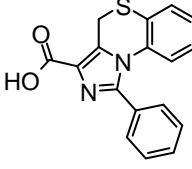
<b><u>[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	90 mg del compuesto del título. El material sin procesar se usa tal cual para la siguiente etapa.
<b><u>Compuesto intermedio S.95: 5,5-dióxido del ácido 1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	38 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 458,2
<b><u>Compuesto intermedio S.96: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	250 mg (77 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 378,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.97: 5,5-dióxido del ácido 1-(4-hidroxiciclohexil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	se obtienen 60 mg, rendimiento del 72 % del compuesto del título. EM (ESI+): 362,8.
<b><u>Compuesto intermedio S.98: 5,5-dióxido del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	210 mg (91 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 349,2.
<b><u>Compuesto intermedio S.99: 5,5-dióxido del ácido 1-cicloheptil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	



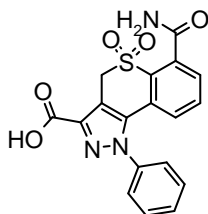
	<p>150 mg, rendimiento del 77 % del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 13,31 (sa, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,09-2,08 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 6H). HPLC (máx. absor.): 96,59 %; tR 4,28 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.100: 5,5-dióxido del ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)azepan-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>300 mg del compuesto del título. EM (ESI-): 460,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.101: 5,5-dióxido del ácido 7-bromo-1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>3,9 g (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) □ = 8,17-8,12 (m, 2H), 7,80-7,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 6H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,44 (m, 1H). EM (ESI-): 424,8. HPLC (máx. absor.) 90,90 %; tR: 4,60 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.102: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-7-(trifluorometil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>170 mg (91 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 13,70 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,03-7,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H). EM (ESI-): 406,8. HPLC (máx. absor.) 98,57 %; tR: 4,48 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.103: 5,5-dióxido del ácido 1-metil-8-bromo-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	
	<p>15 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 13,3 (sa, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 (s, 3H). EM (ESI+): 357,0. HPLC (máx. absor.) 95,44 %; tR: 3,08 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.104: 5,5-dióxido del ácido 8-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</b></p>	

	<p>440 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):            □ 13,5 (sa, 1H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,17-7,14 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,22-6,21 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,53 (s, 3H). EM (ESI+): 371,0. HPLC (máx. absor.) 85,84 %; tR: 3,61 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.105: 5,5-dióxido de 1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato</b></p>	
	<p>170 mg (92 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 13,65 (sa, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 4H), 7,55-7,54 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 7,17-7,16 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H). EM (ESI+): 342,0. HPLC (máx. absor.) 97,09 %; tR: 2,63 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.106: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxilato</b></p>	
	<p>100 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):            □ 13,39 (sa, 1H), 8,79-8,78 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, <i>J</i> = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,3-1,20 (m, 1H). EM (ESI+): 348,2. HPLC (máx. absor.) 97,30 %; tR: 3,12 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.107: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridin-3-carboxílico</b></p>	
	<p>90 mg (80 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 441,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio S.108: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridin-3-carboxílico</b></p>	
	<p>50 mg (77 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 13,66 (sa, 1H), 8,84-8,83 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 2H), 5,10 (s, 2H). EM (ESI+): 342,0.</p>

<b><u>Compuesto intermedio S.109: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	220 mg (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 13,57 (sa, 1H), 8,01-8,00 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 5H), 6,34-6,32 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H). EM (ESI+): 347,0. HPLC (máx. absor.) 97,07 %; tR: 3,43 min.
<b><u>Compuesto intermedio S.110: 5,5-dióxido del ácido 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	25 mg (89 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 378,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.111: 5,5-dióxido del ácido 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	185 mg (99 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 353,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.112: 5,5-dióxido del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	71 mg (85 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 2,23 min. EM (ESI+): 354,7.
<b><u>Compuesto intermedio S.113: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	
	150 mg del compuesto del título. EM (ESI-): 345,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.114: 5,5-dióxido del ácido 1-ciclohexil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico</u></b>	

	80 mg del compuesto del título. EM (ESI-): 351,0.
<b><u>Compuesto intermedio S.115: 5,5-dióxido del ácido 7-(acetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxílico</u></b>	
	77 mg (cant.) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 2,38 min. EM (ESI+): 413,1.
<b><u>Compuesto intermedio S.116: 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidroimidazo[2,1-b]pirazolo[3,4-d][1,3]tiazin-3-carboxílico</u></b>	
	25 mg (77 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,79 (sa, 1H), 7,70-7,63 (m, 5H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H). EM (ESI+): 331,0; HPLC (máx. absor.) 97,02 %; tR: 2,61 min.
<b><u>Compuesto intermedio S.117: ácido 1-fenil-4H-imidazo[5,1-c][1,4] benzotiazin-3-carboxílico</u></b>	
	30 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 309,2.

**Compuesto intermedio S.118: 5,5-dióxido del ácido 6-(aminocarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**



5

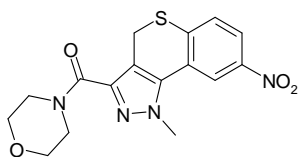
A una solución de 5,5-dióxido de 6-ciano-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg; 0,254 mmol) en EtOH (10 ml) se añade una solución ac. de NaOH (10 %; 1 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (2 ml) a 100 °C y se continúa calentando durante otras 2 h. La mezcla de reacción se evapora la vacío, se acidifica con HCl (1,5 N) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título. EM (ESI+): 384,0.

10

**Procedimiento T**

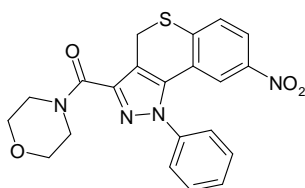
**Compuesto intermedio T.1: 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15



Al ácido 1-metil-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (0,088 g; 0,30 mmol) en THF se añade trietilamina (0,13 ml; 0,9 mmol; 3 Eq) seguido de T3P (ácido propano fosfónico anhídrido) al 50 % en EtOAc (0,50 ml; 0,81 mmol; 2,7 Eq). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y, a continuación, se añade morfolina (0,38 ml; 0,60 mmol; 2 Eq) y la reacción se agita toda la noche a TA. A continuación, el solvente se elimina al vacío y el residuo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % seguido de salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra al vacío para obtener 0,084 g (77 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 3,95 (sa, 2H), 3,63 (sa, 6H). EM (ESI+): 359,0. HPLC (máx. absor.) 96,9 %; tR: 3,78 min.

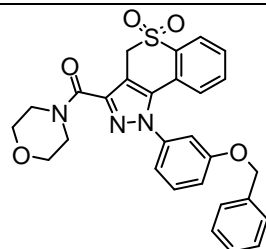
**Compuesto intermedio T.2: 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G se obtiene 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir del ácido 8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,628 g (79 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 423,0.

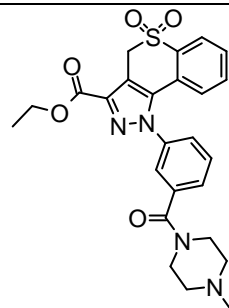
20 Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento T.

**Compuesto intermedio T.3: 5,5-dióxido de 1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



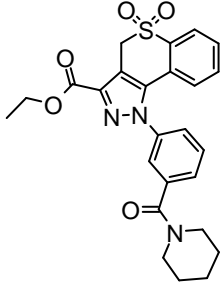
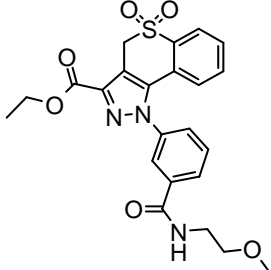
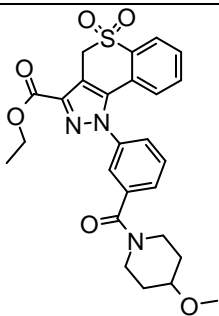
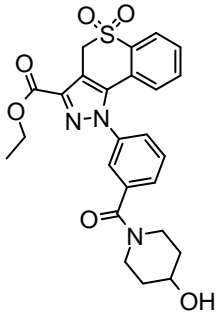
9,2 g (88 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,17-8,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98-7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,6307,601 (m, 1H), 7,56-7,56 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,04-7,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,59 (s, 2H). EM (ESI+): 516,0.

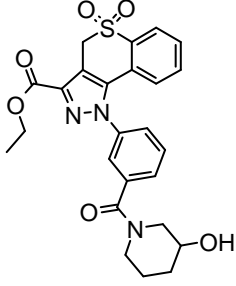
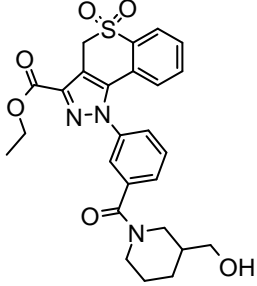
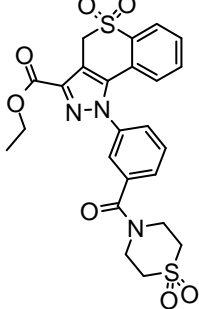
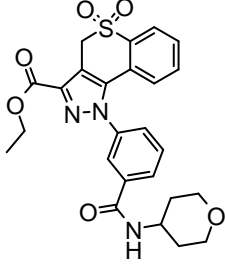
**Compuesto intermedio T.4: 5,5-dióxido de 1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

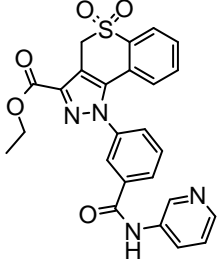
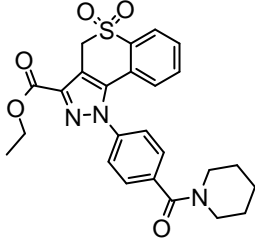
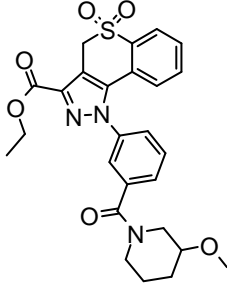
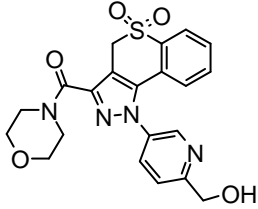


60 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 495,0.

**Compuesto intermedio T.5: 5,5-dióxido de 1-[3-(piperidin-1-ilcarbonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

<b><u>cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	310 mg (76 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 480,0.
<b><u>Compuesto intermedio T.6: 5,5-dióxido de 1-(3-[(2-meoxietil)amino]carbonil)fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	80 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 470,0
<b><u>Compuesto intermedio T.7: 5,5-dióxido de 1-(3-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	110 mg (74 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 510,0.
<b><u>Compuesto intermedio T.8: 5,5-dióxido de 1-(3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	
	115 mg (95 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 496,0.
<b><u>Compuesto intermedio T.9: 5,5-dióxido de 1-(3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b>	

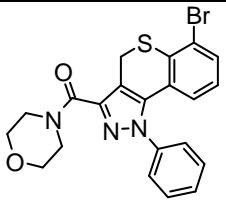
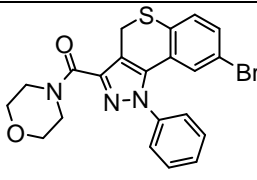
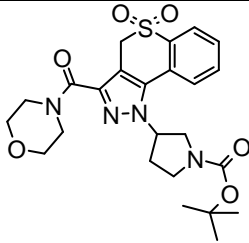
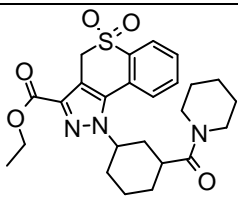
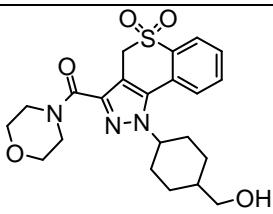
	80 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 496,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.10: 5,5-dióxido de 1-(3-([3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	80 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 510,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.11: 5,5-dióxido de 1-(3-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il]carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	150 mg (94 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 530,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.12: 5,5-dióxido de 1-(3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato</u></b></p>	
	108 mg (90 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 496.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.13: 5,5-dióxido de 1-(3-[(piridin-3-ilamino)carbonil]fenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	

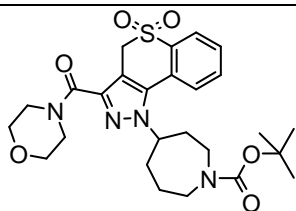
	90 mg (76 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 489,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.14: 5,5-dióxido de 1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	170 mg (97 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 482,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.15: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</u></b></p>	
	90 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 510,0.
<p><b><u>Compuesto intermedio T.16: {5-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piridin-2-il}metanol</u></b></p>	
	230 mg del compuesto del título. EM (ESI+): 442,0

Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento AA descrito más adelante.

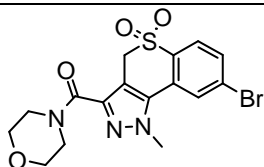
**Compuesto intermedio U.1: 6-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



	<p>rendimiento de 1,2 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,55-7,50 (m, 4H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,70-6,68 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 456,0.</p>
<p><b>Compuesto intermedio U.2: 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>0,450 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) □ = 7,61-7,59 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,70-6,70 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 97,88 %; tR: 5,20 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio U.3: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4<i>H</i>)-il]pírrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>150 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 8H), 3,64 (m, 2H), 2,32-2,31 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 9H). EM (ESI+18): 520,0. HPLC (máx. absor.) 97,37 %; tR: 4,18 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio U.4: 5,5-dióxido de 1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b></p>	
	<p>100 mg (86 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 486,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio U.5: {4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]ciclohexil}metanol</b></p>	
	<p>150 mg del compuesto del título como un semisólido blanquecino. EM (ESI+): 446,0.</p>

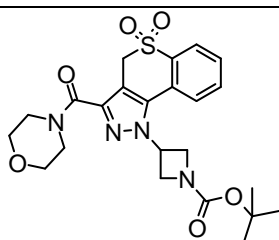
**Compuesto intermedio U.6: 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4H)-il]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo**

140 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,04-8,02 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,89 (sa, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,41 (m, 2H), 2,21 (sa, 2H), 2,04 (sa, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). EM (ESI-BOC): 431,3. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 4,53 min.

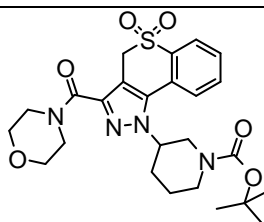
**Compuesto intermedio U.7: 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-metil-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol**

60 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,18 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,64 (m, 6H). EM (ESI+): 426,0. HPLC (máx. absor.) 97,85 %; tR: 3,37 min.

Los compuestos intermedios descritos a continuación se sintetizan siguiendo el procedimiento AC descrito más adelante,

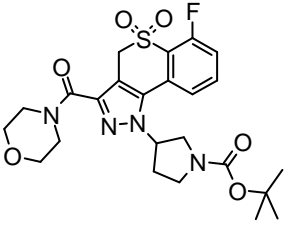
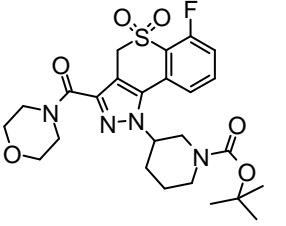
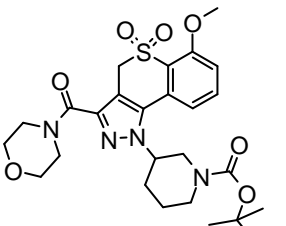
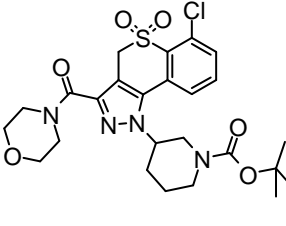
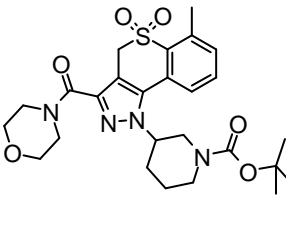
**Compuesto intermedio V.1: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4H)-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**

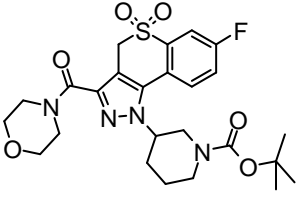
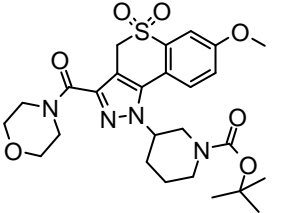
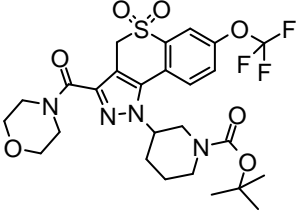
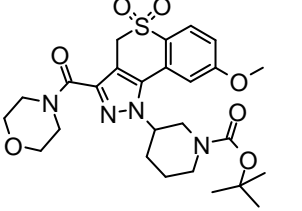
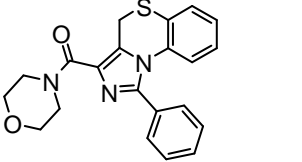
2,87 g del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,05-8,02 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 6H), 1,42 (s, 9H). HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 3,60 min. EM (ESI-): 486,8.

**Compuesto intermedio V.2: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4H)-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**

13,09 g (92 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI+): 515,5. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 4,39 min.

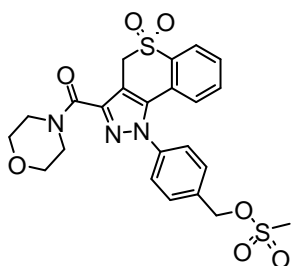
**Compuesto intermedio V.3: 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**

	<p>2,8 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96-7,94 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,55-5,45 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,05-3,40 (m, 12H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 9H). HPLC (máx. absor.) 91,0 %; tR: 4,10 min. EM (ESI+): 519,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio V.4: 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>3 g (87 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 4,21 min. EM (ESI-): 533,34.</p>
<p><b>Compuesto intermedio V.5: 3-[6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>2,38 g del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (máx. absor.) 93,7 %; tR: 4,77 min. EM (ESI-): 545,6</p>
<p><b>Compuesto intermedio V.6: 3-[6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>5,5 g (85 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 91,7 %; tR: 4,01 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio V.7: 3-[6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>EM (ESI-): 588,4.</p>
<p><b>Compuesto intermedio V.8: 3-[7-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	

	EM (ESI-): 533,5
<b>Compuesto intermedio V.9: 3-[7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</b>	
	5,56 mg (92 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. EM (ESI-): 547,7. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 4,59 min.
<b>Compuesto intermedio V.10: 3-[7-trifluorometoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</b>	
	700 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ 8,22-8,05 (m, 1H), 7,97 (sa, 1H), 7,95-7,81 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,89-4,67 (m, 1H), 4,31-4,07 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 3H), 3,80-3,56 (m, 5H), 3,29-3,12 (m, 1H), 3,04-2,76 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 1H), 1,53-1,20 (m, 10H). HPLC (máx. absor.) 96,3 %; tR: 4,74 min. EM (ESI-): 599,3
<b>Compuesto intermedio V.11: 3-[8-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</b>	
	1,22 g del compuesto del título como un aceite. EM (ESI+H <sub>2</sub> O): 546,3.
<b>Compuesto intermedio V.12: 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-4H-imidazo [5, 1-c] [1, 4] benzotiazina</b>	
	22 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 7,64-7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,86-6,84 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 378,2.

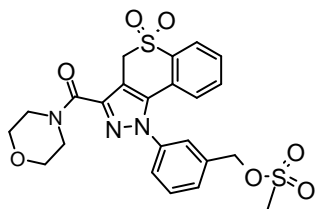
**Procedimiento W**

**Compuesto intermedio W.1: 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencilmetanosulfonato**



5 A una solución de {4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metanol (300 mg; 0,68 mmol; 1 eq.) en DCM (15 ml) se añade trietilamina (190,28 µl; 1,37 mmol; 2 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (105,67 µl; 1,37 mmol; 2 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. La reacción se detiene mediante la adición de agua y el producto se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el solvente para obtener 400 mg (cant.) del compuesto del título como un aceite de color beige. El compuesto se usa en las siguientes etapas sin purificación adicional. EM (ESI+): 518,0.

10 **Compuesto intermedio W.2: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil metanosulfonato**

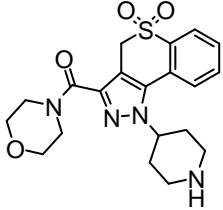
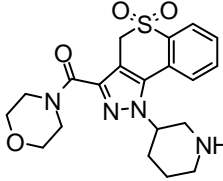
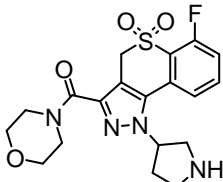
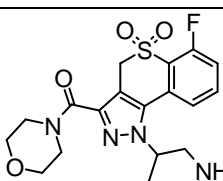
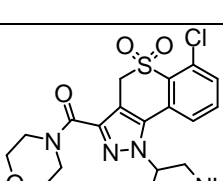


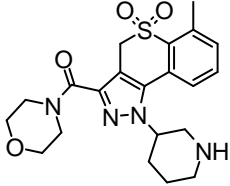
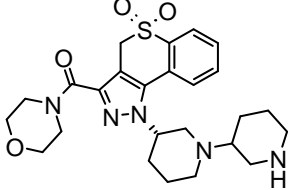
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento W (Nuevo: formación de mesilato) se obtiene 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil metanosulfonato a partir de {4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metanol para obtener 1,85 g (cant.) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 62,6 %; tR 3,69 min. HPLC (máx. absor.) 78,4 %; tR 3,66 min. EM (ESI+): 517,9.

20

Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AM descrito más adelante,

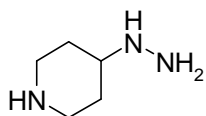
<b>Compuesto intermedio X.3: 5,5-dióxido de 1-azetidín-3-il-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b> (clorhidrato)	
	1,16 g del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,35 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 5,95-5,85 (quint, J = 7,25 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,61-4,45 (m, 4H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,57 min. EM (ESI+): 388,8.
<b>Compuesto intermedio X.4: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b> (clorhidrato)	
	3,06 g (91 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (máx. absor.) 73,6 %; tR: 1,66 min. EM (ESI+): 403,2.
<b>Compuesto intermedio X.5: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-piperidin-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b> (clorhidrato)	

<b><u>tiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b> (clorhidrato)	
	610 mg (99 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (máx. absor.) 70,9 %; tR: 1,71 min. EM (ESI+): 417,15.
<b><u>Compuesto intermedio X.6: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidro-tiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	10,4 g (92 %) del compuesto del título como una espuma incolora. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,10-7,98 (m, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 1H), 4,88-4,55 (m, 3H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,18 (d, J = 10,7, 1H), 3,00-2,77 (m, 2H), 2,66-2,35 (m, 2H), 2,27-1,99 (m, 2H), 1,84-1,48 (m, 2H). EM (ESI+): 417,3. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,21 min.
<b><u>Compuesto intermedio X.7: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	3 g (74 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI+): 420,8
<b><u>Compuesto intermedio X.8: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b> (clorhidrato)	
	2,1 g (79 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 434,8.
<b><u>Compuesto intermedio X.9: 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	4,2 g (cant.) del compuesto del título como una espuma de color beige. HPLC (máx. absor.) 93,8 %; tR: 1,88 min. EM (ESI+): 450,9.
<b><u>Compuesto intermedio X.10: 5,5-dióxido de 6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

	<p>900 mg (cant.) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 93,8 %; tR: 2,49 min. EM (ESI+): 431,5.</p>
<p><b>Compuesto intermedio X.11: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[(1,3'-bipiperidin-3-yl)-3-(morpholin-4-yl)carbamoyl]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de (3-[3-(morpholin-4-yl)carbamoyl]-5,5-dioxotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)-1,3'-bipiperidin-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo para obtener 85 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,79 (sa, 1H), 8,40 (sa, 1H), 8,09-8,06 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 7,79-7,74 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, 3H), 3,86-2,73 (m, 18H), 2,20-1,58 (m, 8H). EM (ESI+): 500,2. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,57 min.</p>

### Procedimiento Y

#### Compuesto intermedio Y.1: 4-hidrazinopiperidina (clorhidrato)

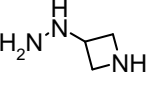
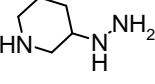
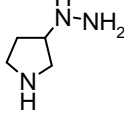


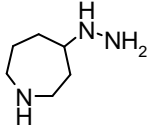
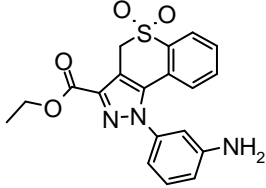
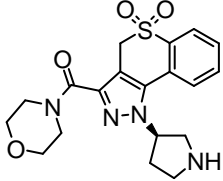
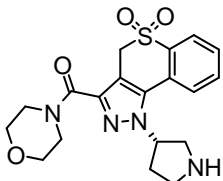
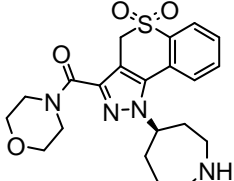
5

10

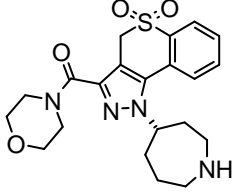
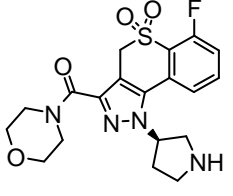
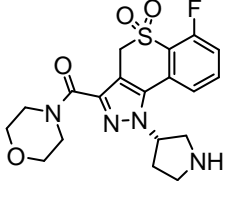
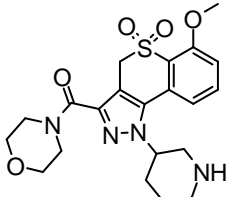
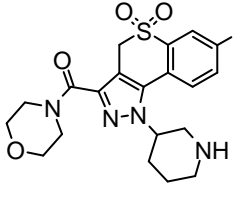
A 4-[2-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g; 47,56 mmol; 1 eq.) en DCM (100 ml) se añade una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (30 ml; 4 M; 120 mmol; 2,52 eq.). La mezcla de reacción se agita 2 h a TA y, a continuación, se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se seca al vacío para obtener 9,1 g (100 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,26-9,06 (m, 2H), 7,95 (sa, 5H), 3,39-3,05 (m, 3H), 3,02-2,69 (m, 2H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 2H).

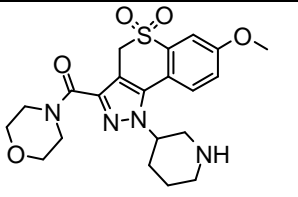
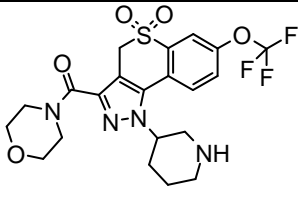
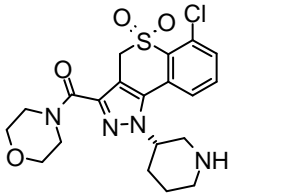
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento Y

<p><b>Compuesto intermedio Y.2: bis clorhidrato de 3-hidrazinoazetidina</b></p>	
	<p>18,5 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> 400 MHz): δ 9,48 (sa, 2H), 9,41 (sa, 2H), 9,23 (sa, 2H), 4,09-4,04 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H). HPLC (máx. absor.): 99,61 %; tR 1,27 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Y.3: bis clorhidrato de 3-hidrazinopiperidina</b></p>	
	<p>500 mg (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): 9,64-9,03 (m, 2H), 5,56 (m, 3H), 3,56-2,84 (m, 4H), 1,95-1,40 (m, 4H)</p>
<p><b>Compuesto intermedio Y.4: bis clorhidrato de 3-hidrazinopirrolidina</b></p>	
	<p>500 mg (96 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,32 (sa, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 5H), 2,03-2,01 (m, 2H).</p>

<b>Compuesto intermedio Y.5: bis clorhidrato de 4-hidrazinoazepano</b>	
	600 mg (97 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 9,32 (sa, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 5H), 2,03-2,01 (m, 2H).
<b>Compuesto intermedio Y.6: clorhidrato de 5,5-dióxido de 1-(3-aminofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</b>	
	100 mg (99 %) del compuesto del título. EM (ESI-HCl) 384,2.
<b>Compuesto intermedio Y.7: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero A de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4 <i>H</i> )-il]pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo para obtener 760 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 9,62 (s, 4H), 8,14-8,02 (m, 2H), 8,00-7,85 (m, 4H), 7,83-7,70 (m, 2H), 5,78 (dd, <i>J</i> = 6,8, 3,5, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,97-3,74 (m, 6H), 3,68 (d, <i>J</i> = 9,5, 13H), 3,53-3,38 (m, 4H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2, 2H), 2,41 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 73,7 %; tR: 1,82 min.
<b>Compuesto intermedio Y.8: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4 <i>H</i> )-il]pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo para obtener 500 mg (85 %) del compuesto del título como un polvo de color rosa. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 9,56 (s, 4H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,93 (dc, <i>J</i> = 8,0, 4,0, 4H), 7,84-7,69 (m, 2H), 5,87-5,67 (m, 2H), 4,79 (s, 4H), 3,95-3,74 (m, 6H), 3,74-3,59 (m, 13H), 3,53-3,41 (m, 4H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,41 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 50,3 %; tR: 1,68 min.
<b>Compuesto intermedio Y.9: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-azepan-4-il-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero A de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4 <i>H</i> )-il]azepan-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo para obtener 245 mg (92 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI+): 431,3. HPLC (máx. absor.) 77,5 %; tR: 2,23 min.
<b>Compuesto intermedio Y.10: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-azepan-4-il-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

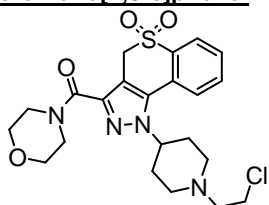


	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]azepan-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo para obtener 498 mg (94 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI+): 431,3. HPLC (máx. absor.) 96,3 %; tR: 2,22 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio Y.11: enantiómero A de clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo para obtener 850 mg (100 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 421,23. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,16 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio Y.12: enantiómero B de clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo para obtener 750 mg (84 %) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 2,16 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio Y.13: 5,5-dióxido de 6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>1700 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI-): 445,5.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio Y.14: 5,5-dióxido de 7-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>3,10 mg (82 %) del compuesto del título como un aceite. EM (ESI+): 435,3. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 2,40 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio Y.15: 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	

	<p>3,88 mg (79 %) del compuesto del título como una espuma de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ . EM (ESI+): 447,27. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 2,44 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Y.16: 5,5-dióxido de 7-(trifluorometoxi)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piperidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (ejemplo 481)</b></p>	
	<p>1 g (cant.) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 4,89 (sa, 2H), 4,79-4,61 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,78-3,55 (m, 6H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,01-2,62 (m, 3H), 2,30-2,00 (m, 2H), 1,86-1,49 (m, 3H). EM (ESI+): 501,1. HPLC (máx. absor.) 97,1 %; tR: 2,70 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Y.17: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 3-[6-cloro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo para obtener 208 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ . EM (ESI+): 451,3. no.</p>

### Procedimiento Z

#### Compuesto intermedio Z.1: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-4-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



5

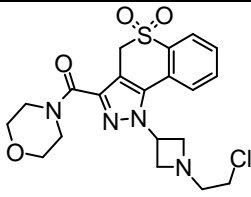
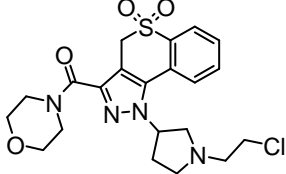
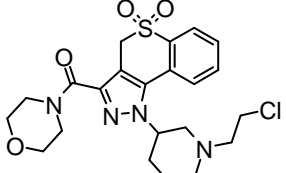
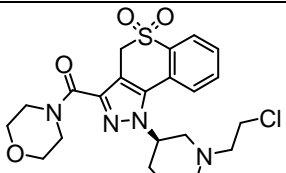
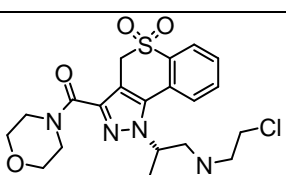
A una suspensión de clorhidrato de 5,5-dióxido de 3-(morpholin-4-il-carbonil)-1-piperidin-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y cloroacetaldehído (31,13 mg; 0,24 mmol; 1,1 eq.) en DCE (4,2 ml) se añade triacetoxiborohidruro sódico (229,27 mg; 1,08 mmol; 1,4 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, a continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con AcOEt del 100 % al 30 % y MeOH para obtener, tras la concentración de las fracciones deseadas el compuesto del título como un aceite de color marrón. HPLC (máx. absor.) 89,6 %; tR: 2,33 min.

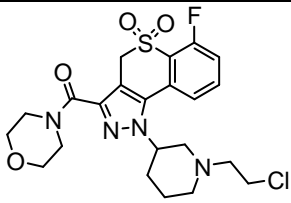
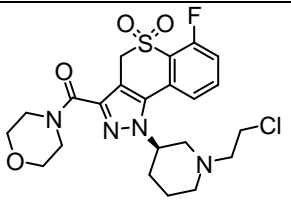
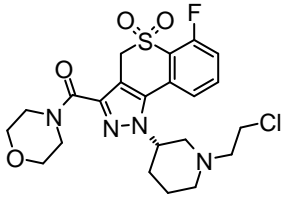
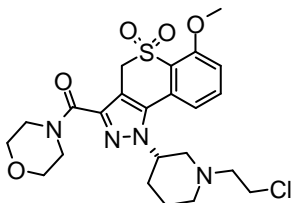
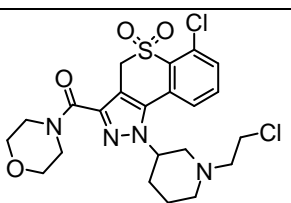
10

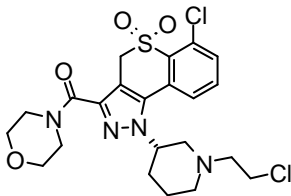
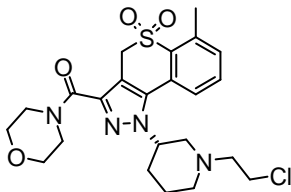
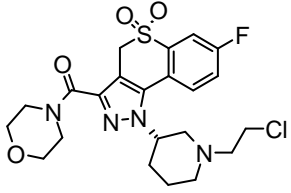
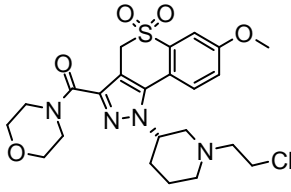
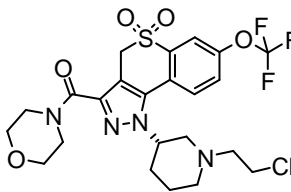
15

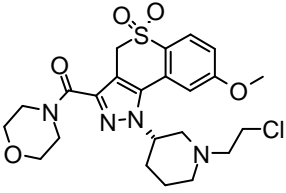
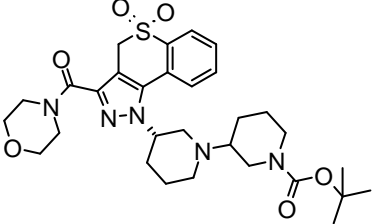
Los compuestos intermedios descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento Z

#### Compuesto intermedio Z.2: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)azetidín-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol

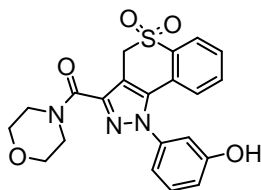
	<p>240 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 1H), 5,60-5,51 (c, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,97-3,92 (m, 4H), 3,68-3,57 (m, 10H), 2,88-2,84 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR: 1,83 min. EM (ESI+): 450,8.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.3: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)pirrolidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>500 mg del compuesto del título como una espuma de color beige. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,25 min. (ESI+): 464,7.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.4: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>911 mg (86 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 3H), 3,93-3,91 (m, 3H), 3,74-3,62 (m, 9H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89,0 %; tR: 1,82 min. (ESI+): 478,7.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.5: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 274 mg del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 96,5 %; tR: 1,77 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.6: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 1,78 g (77 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (máx. absor.) 73,8 %; tR: 1,88 min. EM (ESI+): 479,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.7: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>680 mg (82 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 496,8. (máx. absor.) al 69,6 %; tR: 1,81 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.8: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 800 mg (cant.) del compuesto del título como una espuma de color blanco. EM (ESI+): 497,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.9: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 720 mg (cant.) del compuesto del título. EM (ESI+): 497,3.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.10: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 800 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.11: 5,5-dióxido de 6-cloro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>200 mg (95 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 512,8.</p>

<b>Compuesto intermedio Z.12: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-cloro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 3-[6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4 <i>H</i> )-il]piperidin-1-carboxilato para obtener 78 mg (75 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 7,92-7,81 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,74-4,54 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,79-3,55 (m, 8H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 2,02-2,1,83 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 2H). EM (ESI+): 513,37. HPLC (máx. absor.) 95,9 %; tR: 7,88 min.
<b>Compuesto intermedio Z.13: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 780 mg (97 %) del compuesto del título como una espuma incolora. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ . HPLC (máx. absor.) 94,5 %; tR: 2,06 min.
<b>Compuesto intermedio Z.14: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-7-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 25 mg (72 %) del compuesto del título como un aceite. □□EM (ESI+): 497,21.
<b>Compuesto intermedio Z.15: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 600 mg (70 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 7,78 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 4,78-4,64 (m, 4H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,75-3,60 (m, 7H), 3,22 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,93 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,75 (dt, <i>J</i> = 6,7, 2,4 Hz, 2H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 2H). EM (ESI+): 509,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,27 min.
<b>Compuesto intermedio Z.16: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 390 mg (cant.%) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,01-7,94 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,84-4,69 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,77-3,59 (m, 8H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 2H). EM (ESI+): 563,2. HPLC (máx. absor.) 91,7 %; tR: 2,87 min.
<b>Compuesto intermedio Z.17: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-8-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-8-(metoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 50 mg del compuesto del título como un aceite. EM (ESI+): 509,2.</p>
<p><b>Compuesto intermedio Z.18: enantiómero B de (3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-1,3'-bipiperidin-1'-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 410 mg (94 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 604.</p>

**Compuesto intermedio Z.19: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenol**



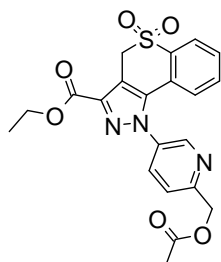
5

A una solución de 5,5-dióxido de 1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (8 g; 155 mmol) en MeOH (500 ml) se añade Pd/C (0,5 g) al 10 % y la mezcla de reacción se hidrogena a una presión de hidrógeno de 12 kg/cm<sup>2</sup> a TA durante 20 h en autoclave. El catalizador se filtra a través de celite y el filtrado se concentra para obtener 4,9 g (89 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 10,08 (s, 1H), 8,02-8,00 (dd, *J* = 2,4, 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,42-7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,56 (s, 2H). EM (ESI+): 426,0. HPLC (máx. absor.): 96 %; tR 3,25 min.

10

15

**Compuesto intermedio Z.20: 5,5-dióxido de 1-(1-(acetiloxi)metil)piridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo**

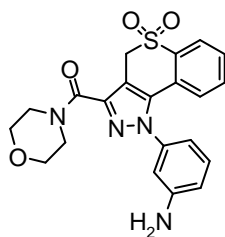


20

Una solución de 5,5-dióxido de 1-(1-(acetiloxi)metil)piridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (637 mg) en anhídrido acético (30 ml) se calienta a 130 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se concentra a presión reducida y se tritura en agua, se filtra y se seca para obtener 700 mg (99 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 442,0.

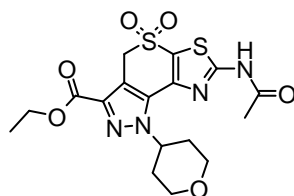
25

**Compuesto intermedio Z.21: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]anilina:**



5 Se toman 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (0,15 g; 0,308 mmol), acetato de cobre (6 mg; 0,03 mmol), carbonato de cesio (200 mg; 0,616 mmol) y acetilacetona (13  $\mu$ l; 0,123 mmol) en DMF purgada con gas NH<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (EtOAc al 100 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,99-7,97 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,24-7,20 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,75-6,73 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 6,58-6,56 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 6H), MS (ESI+): 425,0. HPLC (máx. absor.): 10 94,69 %; tR 2,65 min.

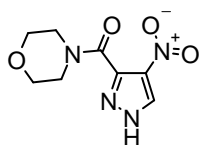
**Compuesto intermedio Z.22: 5,5-dióxido de 7-(acetilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo**



15 A una suspensión de 5,5-dióxido de 7-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de etilo (71 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) y trietilamina (98,8  $\mu$ l; 0,71 mmol; 4 eq.) en DCM (710  $\mu$ l) a 0 °C se añade cloruro de acetilo (30  $\mu$ l; 0,46 mmol; 2,5 eq.). La suspensión se agita a TA toda la noche y, a continuación, se calienta hasta 100 °C durante 1 día. Se añade agua a la mezcla de reacción y el producto se extrae con DCM (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, a continuación, se concentran al vacío obteniéndose un residuo sólido de color beige. El residuo se tritura, posteriormente se sonica en Et<sub>2</sub>O y el sólido se filtra para obtener el compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 3,28 min. EM (ESI+): 20 441,1.

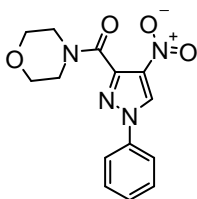
25

**Compuesto intermedio Z.23: 4-[(4-nitro-1H-pirazol-3-il)carbonil]morfolina**



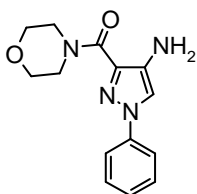
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AD (descrito más adelante) se obtiene 4-[(4-nitro-1H-pirazol-3-il)carbonil]morfolina a partir del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 3,0 g (41 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H 14,22 (sa, 1H), 8,92 (sa, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), MS (ESI+): 226,9.

35 **Compuesto intermedio Z.24: 4-[(4-nitro-1-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]morfolina**



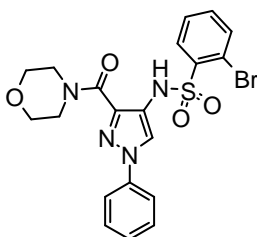
Una solución de 4-[(4-nitro-1H-pirazol-3-yl)carbonyl]morfolina (1,50 g; 6,63 mmol; 1,00 eq.) y acetato de cobre (1204,49 mg; 6,63 mmol; 1,00 eq.) en DCM (5 ml) se agita a TA durante 18 h, tras lo cual se añaden ácido fenilborónico (808,58 mg; 6,63 mmol; 1,00 eq.) y TEA (1,83 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., luego con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra a través de un lecho corto de sílice y se concentra al vacío para obtener un aceite de color amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM a acetato de etilo al 15 % en DCM) seguido de la cristalización a partir de MTBE proporciona 60 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) 9,76 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H). EM (ESI+): 303,0.

**Compuesto intermedio Z.25: 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1H-pirazol-4-amina**



A una solución de 4-[(4-nitro-1-fenil-1H-pirazol-3-yl)carbonyl]morfolina (376 mg; 1,24 mmol; 1,00 eq.) en AcOEt (10 ml) se añade Pd/C al 10 % (~50 % de H<sub>2</sub>O) (13,24 mg; 0,12 mmol; 0,10 eq.) y bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm.). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de celite y se lava con AcOEt para obtener 310 mg (92 %) del compuesto del título como un sólido de color morado. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 7,85 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14-4,90 (m, 2H), 4,31-4,14 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 4H), 3,43-3,23 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 95,6 %; tR: 2,01 min. EM (ESI+): 272,9.

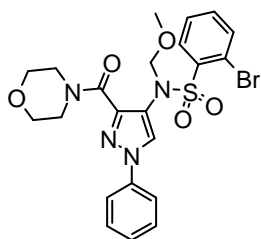
**Compuesto intermedio Z.26: 2-bromo-N-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida**



A una solución de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1H-pirazol-4-amina (260 mg; 0,95 mmol; 1 eq.) en DCM (10 ml) se añade piridina (151 µl; 1,91 mmol; 2,00 eq.) y cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (317 mg; 1,24 mmol; 1,30 eq.). La reacción se agita durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade DCM a la mezcla de reacción, que se lava con H<sub>4</sub>Cl sat., se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/heptano 4: 1) para obtener 440 mg (94 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,67-3,49 (m, 6H) HPLC (máx. absor.) 94,6 %; tR 4,83 min. EM (ESI+): 493,2.

**Compuesto intermedio Z.27: 2-bromo-N-(metoximetil)-N-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida**

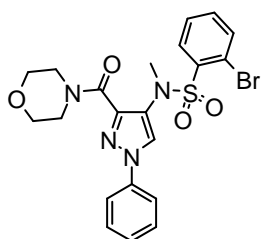




5 A una solución de 2-bromo-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (200 mg; 0,41 mmol; 1,00 eq.) en THF (30 ml) se añade NaH (24 mg; 0,61 mmol; 1,50 eq.) en porciones y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual se añade clorometil metil éter (82  $\mu$ l; 0,81 mmol; 2,00 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se detiene con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La extracción con acetato de etilo (x2), el lavado con salmuera, el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionan 240 mg (cant.) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,93-7,8 (m, 4H), 7,64-7,46 (m, 4H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,15-3,06 (m, 2H). EM (ESI+): 505,2.

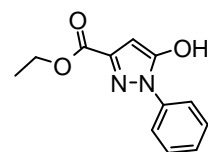
10 **Compuesto intermedio Z.28: 2-bromo-*N*-metil-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida**

15



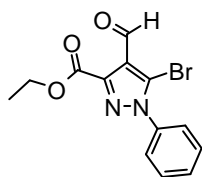
20 A una solución de 2-bromo-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (30 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) en THF (6 ml) se añade hidruro de sodio (3 mg; 0,07 mmol; 1,20 eq.) y la reacción se agita durante 10 min antes de la adición de yodometano (4  $\mu$ l; 0,07 mmol; 1,10 eq.). Después de 12 h se añade DCM a la mezcla de reacción, se lava con agua (x2) y se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> para obtener 30 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,62-7,47 (m, 4H), 7,41-7,32 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 6H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 89,7 %; t<sub>R</sub>: 3,98 min. EM (ESI+): 507,2.

25 **Compuesto intermedio Z.29: 5-hidroxi-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**



30 A una solución de fenilhidrazina (10 g; 92,6 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco (15,3 g; 111 mmol), seguido por la adición lenta de dicarboxilato de dietilacetileno (10,6 g; 62,03 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se añaden 38 ml de HCl 6 N gota a gota. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua dos veces, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío. El residuo se tritura con MTBE y el sólido formado se filtra, se lava con MTBE y se seca para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  12,12 (sa, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,26 (c, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 233,2.

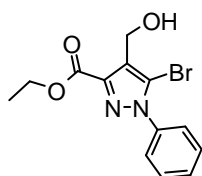
35 **Compuesto intermedio Z.30: 5-bromo-4-formil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo:**



5 A una solución de 5-hidroxi-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (6,47 g; 27,52 mmol) en DCE (70 ml) se añade oxibromuro de fósforo (13,86 g; 48,16 mmol) y DMF (4 ml; 51,46 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 90 °C durante 3 h. Se añade de nuevo oxibromuro de fósforo (34,8 g; 121,38 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae dos veces con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 5H), 4,38 (c, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 325,0; HPLC (máx. absor.) 97,37 %; tR: 4,42 min.

10

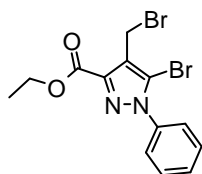
**Compuesto intermedio Z.31: 5-bromo-4-(hidroximetil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**



15 A una solución enfriada en hielo de 5-bromo-4-formil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,82 g; 11,86 mmol; 1 eq) en una mezcla 1:1 de THF: EtOH se añade borohidruro de sodio (0,5 g; 13,04 mmol; 1,1 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna para obtener 2,91 g (75 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,60-7,56 (m, 5H), 4,95 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,60-4,58 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,01 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,75 %; tR: 3,69 min.

20

**Compuesto intermedio Z.32: 5-bromo-4-(bromometil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**



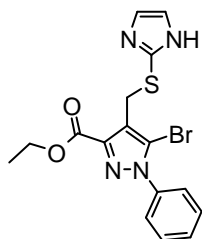
25

A una solución de 5-bromo-4-(hidroximetil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,91 g; 8,98 mmol, 1 eq) en Et<sub>2</sub>O enfriado a -10 °C se añade tribromuro de fósforo (1,02 ml; 10,77 mmol; 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con MTBE. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para obtener 2,1 g (60 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,65-7,57 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 4,35 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 83,30 %; tR: 5,33 min.

30

**Compuesto intermedio Z.33: 5-bromo-4-[(1*H*-imidazol-2iltio) metil]-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**

35

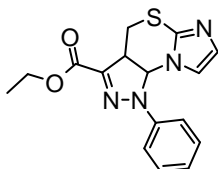


A una solución de 5-bromo-4-(bromometil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,1 g; 5,44 mmol, 1 eq) y 2-mercaptoimidazol (0,6 g; 5,98 mmol; 1,1 eq) en ACN (30 ml) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco (2,25 ml; 16,32 mmol; 3 eq) y la

mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se reparte entre DCM/agua. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,29 (sa, 1H), 7,59-7,53 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,28-4,26 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H).

5

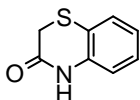
**Compuesto intermedio Z.34: 1-fenil-1,4-dihidroimidazo[2,1-b]pirazolo[3,4-d][1,3]tiazin-3-carboxilato de etilo**



10 Se toman 5-bromo-4-[(1*H*-imidazol-2iltio)metil]-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,3 g; 0,74 mmol; 1 eq), CuI (14 mg; 0,074 mmol; 0,1 eq), *N,N*-dimetilglicina (15 mg; 0,147 mmol; 0,2 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 g; 1,47 mmol; 2 eq) en DMSO (6 ml) calentado a 180 °C durante 0,5 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de un relleno de celite. El filtrado se reparte entre DCM y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para  
15 obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,67-7,59 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H). EM (ESI+): 313,2. HPLC (máx. absor.) 97,73 %; tR: 2,73 min.

20

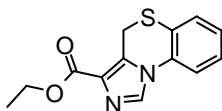
**Compuesto intermedio Z.35: 2*H*-1,4-benzotiazin-3(4*H*)-ona:**



Se prepara metóxido sódico disolviendo 920 mg de metal sodio en 40 ml de etanol y se añaden 5 g de orto-aminotiofenol, la mezcla de reacción se agita a TA durante 10 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría con hielo y se añaden 4,8 ml de bromoacetato de etilo gota a gota y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. El sólido precipitado se filtra y el filtrado se concentra y tritura con éter y el sólido formado se filtra, se lava con agua y hexano y se seca. A continuación, con el sólido se forma un azeótropo con tolueno y se lleva a la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,55 (sa, 1H), 7,31-7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 3,49 (s, 2H). EM (ESI+): 166,0.

30

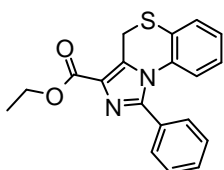
**Compuesto intermedio Z.36: 4*H*-imidazo[5,1-*c*] [1, 4] benzotiazin-3-carboxilato de etilo**



35 A una solución de 2*H*-1,4-benzotiazin-3(4*H*)-ona (0,7 g; 4,24 mmol; 1 eq) en DMF (20 ml) se añade *tert*-butóxido de potasio (0,50 g; 4,49 mmol; 1,06 eq) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría con hielo y se añade clorofosfonato de dietilo (1,1 ml; 7,63 mmol; 1,8 eq) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfría con hielo y se añade secuencialmente una solución de isocianoacetato de etilo (0,65 ml; 5,94 mmol; 1,4 eq) en DMF y *tert*-butóxido de potasio (0,66 g; 5,93 mmol; 1,4 eq) y la mezcla de reacción se agita a TA toda la noche. La mezcla de reacción se acidifica con 10 ml de ácido acético, se diluye con agua, se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (ESI+): 261,2. HPLC (máx. absor.)  
40 95,13 %; tR: 3,62 min.

45

**Compuesto intermedio Z.37: 1-fenil-4*H*-imidazo[5,1-*c*] [1, 4]benzotiazin-3-carboxilato de etilo**

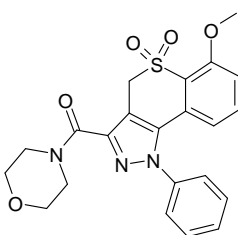


5 Se toman yodobenceno (0,15 ml; 1,15 mmol; 2 eq), acetato de paladio(II) (6,4 mg; 0,03 mmol; 0,05 eq) y CuI (0,22 g; 1,15 mmol; 2 eq) en un tubo a presión al cual se añade 4*H*-imidazo[5, 1-*c*] [1, 4]benzotiazin-3-carboxilato de etilo (0,15 g; 0,576 mmol; 1 eq) en DMF degaseado (6 ml) y el contenido se calienta a 140 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra, se pasa a través de un lecho de gel de sílice y se concentra para obtener 60 mg del producto sin procesar que se lleva tal cual a la siguiente etapa. EM (ESI+): 337,2.

### Ejemplos

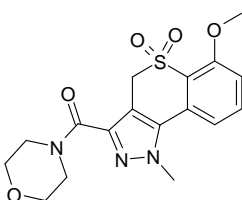
#### 10 Procedimiento AA

#### **Ejemplo 1: 5,5-dióxido de 6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol**



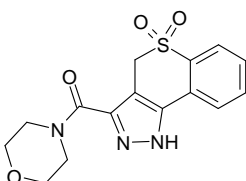
15 A una solución de 5,5-dióxido del ácido 6-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico (0,20 g; 0,54 mmol) en THF (20 ml) se añade trietilamina (0,20 ml; 1,63 mmol) seguido de ácido propano fosfónico anhídrido al 50 % en EtOAc (0,70 ml; 0,347 g; 1,09 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y, a continuación, se añade morfolina (0,049 g; 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y después con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente MeOH al 1 a 2 % en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,59-7,58 (m, 3H) 7,46-7,42 (m, 3H) 7,25 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,95 (sa, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (sa, 4H), 3,59 (sa, 2H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.) 96,0 %; tR: 4,81 min.

#### 25 **Ejemplo 2: 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol**



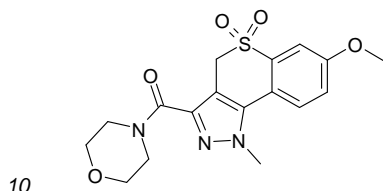
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 6-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,15 g (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,77 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (sa, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 378,0. HPLC (máx. absor.) 97,0 %; tR: 2,51 min.

#### 35 **Ejemplo 3: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol**



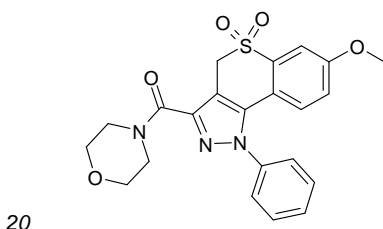
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,83 (t, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,57 (c, *J* = 7,12 Hz, 2H), 3,82-3,54 (m, 8H). EM (ESI+): 334,0. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR: 2,32 min.

**Ejemplo 4: 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



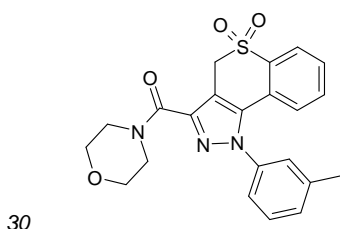
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,95 (sa, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 378,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 2,94 min.

**Ejemplo 5: 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

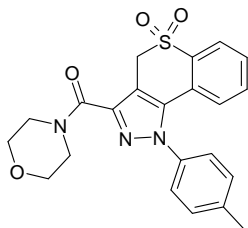


25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 7-metoxi-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,13 g (74 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,63-7,61 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 4,04 min.

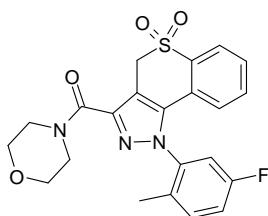
**Ejemplo 6: 5,5-dióxido de 1-(3-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



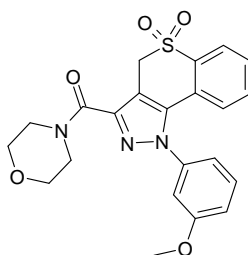
35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,14 g (78 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,66-3,32 (m, 6H), 2,38 (s, 3H). EM (ESI+): 424,0. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 4,18 min.

**Ejemplo 7: 5,5-dióxido de 1-(4-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

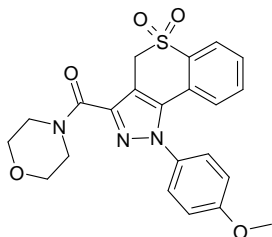
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 6,85 (dd, J = 6,5 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H), 2,43 (s, 3H). EM (ESI+): 424,0. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 4,18 min.

**Ejemplo 8: 5,5-dióxido de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

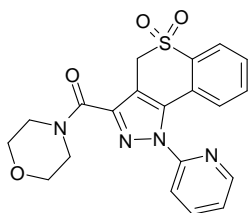
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,15 g (89 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 2H), 3,92 - 3,90(m, 2H), 3,70-3,60 (m, 6H), 1,79 (s, 3H). EM (ESI+): 442,0. HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 4,13 min.

**Ejemplo 9: 5,5-dióxido de 1-(3-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

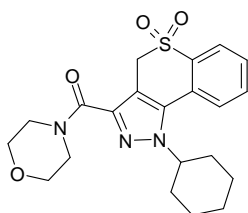
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(3-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,13 g (73 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,92 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 3,94 min.

**Ejemplo 10: 5,5-dióxido de 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

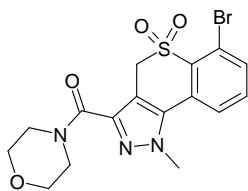
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metoxifenil)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H),  
10 4,88 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.) 97,1 %; tR: 3,90 min.

**Ejemplo 11: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-piridin-2-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,53 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz,  
20 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,92 - 3,91 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 411,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 3,11 min.

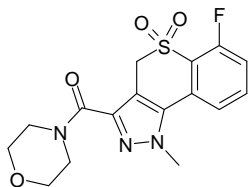
**Ejemplo 12: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-ciclohexil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título con un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73-4,68 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,03-1,81 (m, 6H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 1H).  
30 EM (ESI+): 416,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 4,31 min.

**Ejemplo 13: 5,5-dióxido de 6-bromo-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 6-bromo-1-metil-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,13 g (73 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,96 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 427,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 3,05 min.

**Ejemplo 14: 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-metil-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

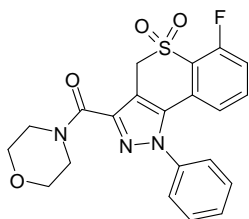


10

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-metil-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,92-7,83 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,94 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 366,0. HPLC (máx. absor.) 97,2 %; tR: 2,67 min.

15

**Ejemplo 15: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

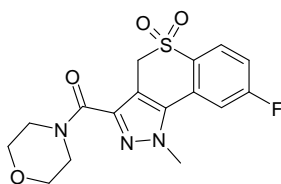


20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,63-7,56 (m, 4H), 7,52-7,43 (m, 3H), 6,64-6,62 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 428,0. HPLC (máx. absor.) 97,95 %; tR: 3,83 min.

25

**Ejemplo 16: 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-metil-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



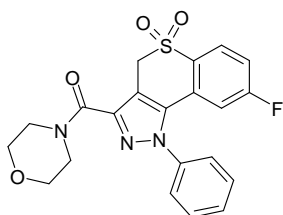
30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 8-fluoro-1-metil-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,08 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,92 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 366,0. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 2,85 min.

35

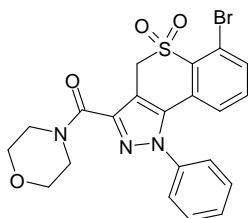
**Ejemplo 17: 5,5-dióxido de 8-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**





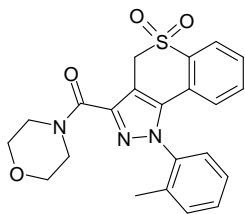
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 8-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 8-fluoro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,09 (dd, J = 8,7 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 6,43 (dd, J = 10,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,93 (sa, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 428,0. HPLC (máx. absor.) 96,1 %; tR: 4,11 min.

10 **Ejemplo 18: 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**



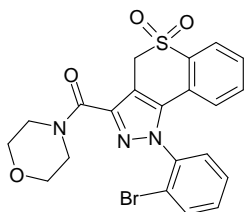
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico a partir de 5,5-dióxido del ácido 6-bromo-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,82 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,7 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 4,24 min.

20 **Ejemplo 19: 5,5-dióxido de 1-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63-7,45 (m, 5H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 6H), 1,88 (s, 3H). EM (ESI+): 424,0. HPLC (máx. absor.) 97,2 %; tR: 4,11 min.

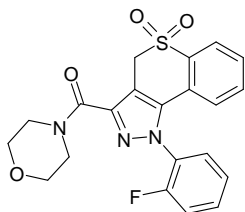
30 **Ejemplo 20: 5,5-dióxido de 1-(2-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,69-7,56 (m, 4H), 6,65 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,98-4,87 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC 8máx. absor.) al 98,7 %; tR: 4,01 min.

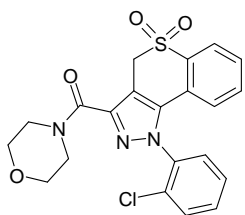
5 **Ejemplo 21: 5,5-dióxido de 1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,104 g (73 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (dd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,67-7,49 (m, 4H), 6,84 (d,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 2H), 3,90 (sa, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 428,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,75 min.

15

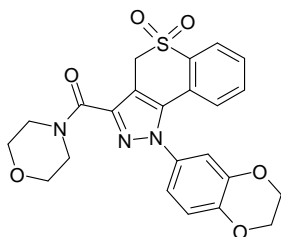
**Ejemplo 22: 5,5-dióxido de 1-(2-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,74-7,55 (m, 4H), 6,68 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,98-4,86 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 6H). EM (ESI+): 444,0. HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 3,89 min.

25

**Ejemplo 23: 5,5-dióxido de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



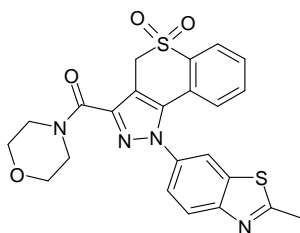
30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,103 g (77 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,10 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,34-4,33 (m, 4H), 3,95 (sa, 2H), 3,65-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 468,0. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 3,85 min.

35

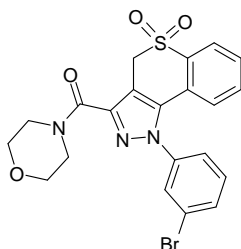
**Ejemplo 24: 5,5-dióxido de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

40



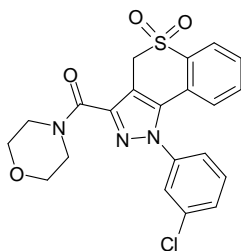
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,03 g (76 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,96 -3,94 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 6H), 2,86 (s, 3H). EM (ESI+): 481,0. HPLC (máx. absor.) 97,2 %; tR: 3,70 min.

10 **Ejemplo 25: 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



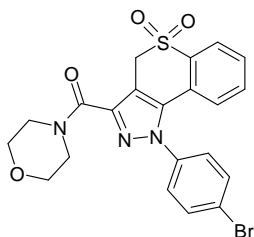
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR: 4,29 min.

20 **Ejemplo 26: 5,5-dióxido de 1-(3-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,12 g (78 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77-7,60 (m, 4H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 444,0. HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 4,22min.

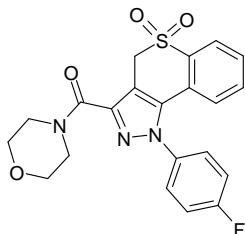
30 **Ejemplo 27: 5,5-dióxido de 1-(4-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-bromofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 6,7 Hz, J = 1,7 Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 6H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 3,85 min.

**Ejemplo 28: 5,5-dióxido de 1-(4-fluorofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

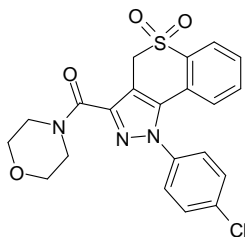


10

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-fluorofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,1 g (70 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ □ 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 428,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,89 min.

**Ejemplo 29: 5,5-dióxido de 1-(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

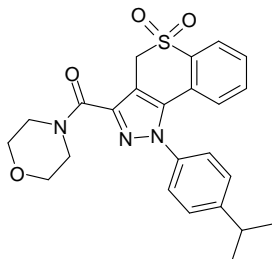


20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 444,0. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 4,25 min.

**Ejemplo 30: 5,5-dióxido de 1-(4-isopropilfenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



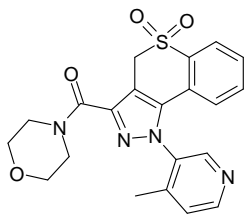
30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-isopropilfenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-isopropilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 4H), 6,84 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95-3,94 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H), 3,06-2,99 (m, 1H). 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H). EM (ESI+): 452,0. HPLC (máx. absor.) 96,0 %; tR: 4,91 min.

**Ejemplo 31: 5,5-dióxido de 1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

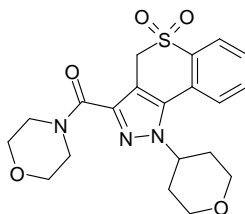
40



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(4-metilpiridin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,36 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 6H), 2,49 (s, 3H). EM (ESI+): 425,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 3,50 min.

10

**Ejemplo 32: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



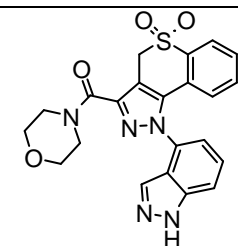
15

20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AA se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y morfolina para obtener 0,05 g (86 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 4H), 3,66-3,65 (m, 6H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,18-2,11 (m 2H), 2,09-1,99 (m, 2H). EM (ESI+): 418,0. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 3,03 min.

20

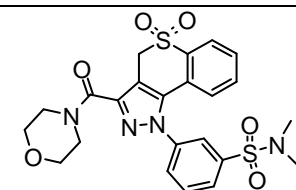
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento AA

**Ejemplo 203: 5,5-dióxido de 1-(1H-indazol-5-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



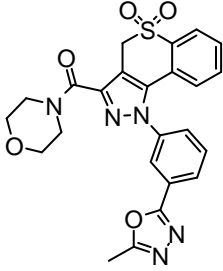
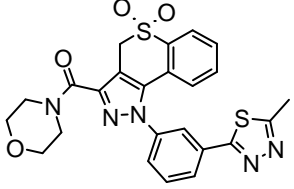
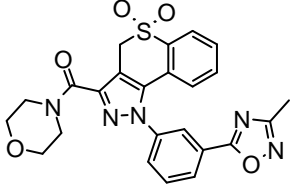
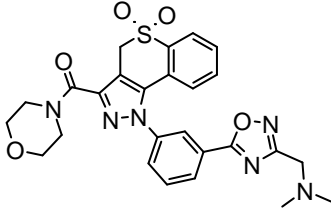
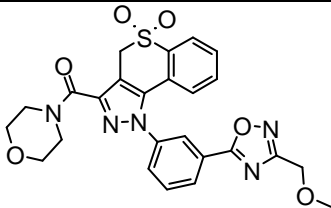
28 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,19-7,17 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 6,82-6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,97-3,96 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 2H). EM (ESI+): 450,0. HPLC (máx. absor.) 97,68 %; tR: 3,27 min.

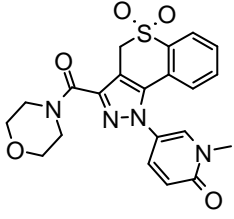
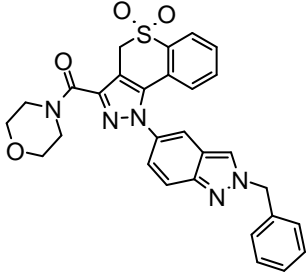
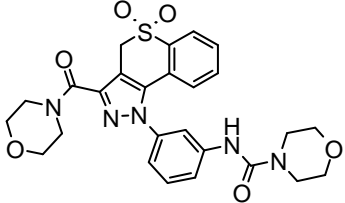
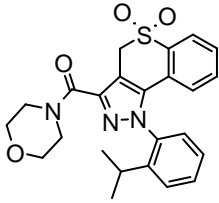
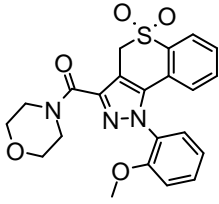
**Ejemplo 207: N,N-dimetil-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencenocarboximidamida**

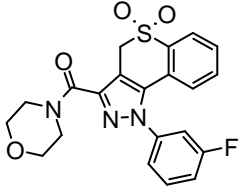
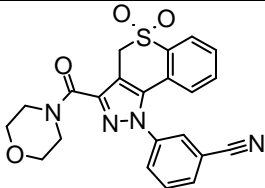
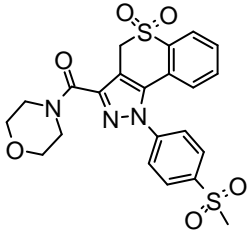
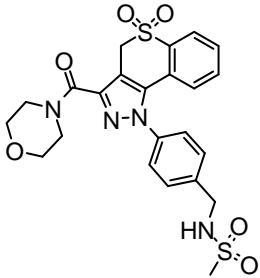
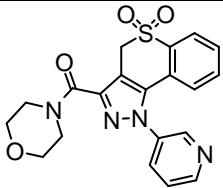


57 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04-8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 6,93-6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,63 (s, 6H). EM (ESI+): 517,0. HPLC (máx. absor.) 90,61 %; tR: 3,75 min.

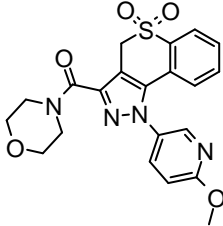
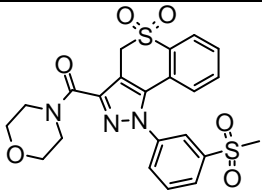
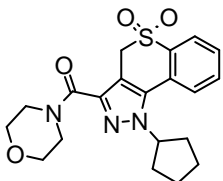
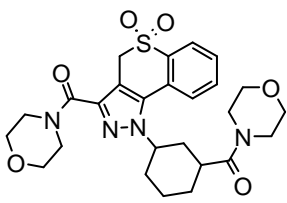
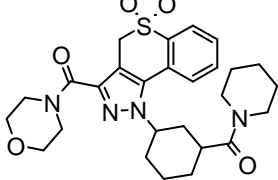
**Ejemplo 182: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-**

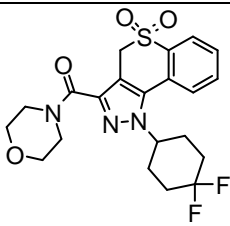
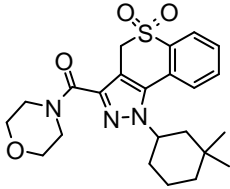
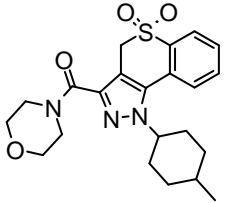
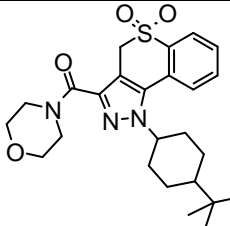
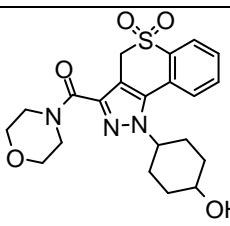
<b><u>dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	16 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,21-8,19 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,85-7,81 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,78-7,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,62 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,59-7,55 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,57 (s, 3H). EM (ESI+): 492,0. HPLC (máx. absor.) 89,44 %; tR: 3,33 min.
<b><u>Ejemplo 183: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	60 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,16-8,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,79-7,76 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 6,98-6,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). EM (ESI+): 508,0. HPLC (máx. absor.) 93,88 %; tR: 3,54 min.
<b><u>Ejemplo 196: 5,5-dióxido de 1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	4 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86-7,85 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,95-6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). EM (ESI+): 492,0. HPLC (máx. absor.) 95,31 %; tR: 3,87 min.
<b><u>Ejemplo 213: <i>N,N</i>-dimetil-1-(5-[3-(3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanamina</u></b>	
	4,5 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,40-8,35 (m, 2H), 8,15-8,13 (dd, <i>J</i> = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,39 (s, 6H). EM (ESI+): 535,0. HPLC (máx. absor.) 97,78 %; tR: 2,80 min.
<b><u>Ejemplo 214: 5,5-dióxido de 1-[3-(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	62 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,35-8,34 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,96-6,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). EM (ESI+): 522,0. HPLC (máx. absor.) 95,16 %; tR: 10,32 min.
<b><u>Ejemplo 210: 1-metil-5-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-</u></b>	

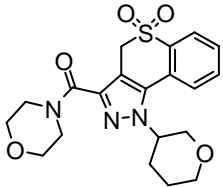
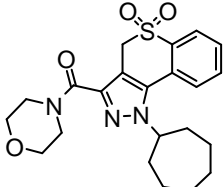
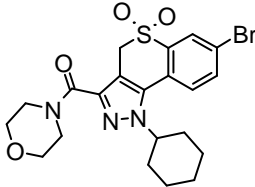
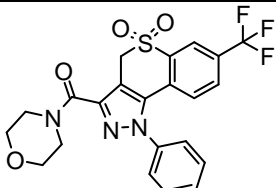
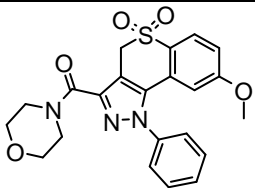
<b><u>il]piridin-2(1H)-ona</u></b>	
	21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,41-8,42 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,03-8,00 (dd, <i>J</i> = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,92-7,89 (dd, <i>J</i> = 2,7, 8,8, 1H), 7,65-7,63 (t, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,98-6,96 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 5H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 441,0. HPLC (máx. absor.) 95,93 %; tR: 10,32 min.
<b><u>Ejemplo 204: 5,5-dióxido de 1-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	8,5 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,71 (s, 1H), 8,01-7,99 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,4-7,32 (m, 4H), 7,02-7,0 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 540,0. HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 4,35 min.
<b><u>Ejemplo 209: N-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}morfolin-4-carboxamida</u></b>	
	16 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,88 (s, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 1,9, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,50-7,46 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,08 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 6,91-6,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,56 (m, 6H), 3,40-3,38 (m, 4H). EM (ESI+): 538,0. HPLC (máx. absor.) 92,90 %; tR: 3,25 min.
<b><u>Ejemplo 312: 5,5-dióxido de 1-(2-isopropilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	69 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) □: 7,98 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 4H), 7,44-7,43 (m, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 8H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,06 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (ESI+): 452,0. HPLC (máx. absor.): 99,3 %; tR 4,63 min.
<b><u>Ejemplo 313: 5,5-dióxido de 1-(2-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	90 mg (76 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) □: 7,98 (dd, <i>J</i> = 1,3, 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,96-4,81 (m, 2H), 3,94 (m, 2H) 3,66-3,60 (m, 6H), 3,57 (s, 3H). EM (ESI+): 440,0. HPLC (máx. absor.): 99,5 %; tR 3,80 min.
<b><u>Ejemplo 176: 5,5-dióxido de 1-(3-fluorofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

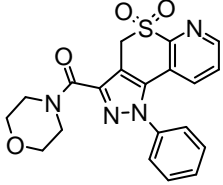
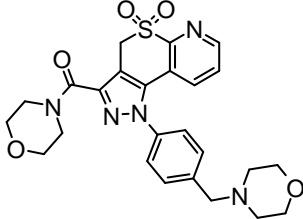
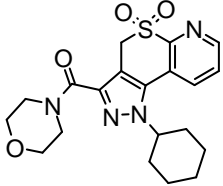
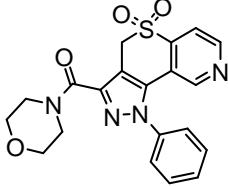
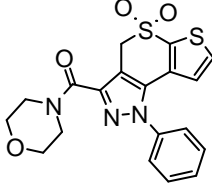
<b>[4,3-c]pirazol</b>	
	42 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,03-8,02 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 428,0. HPLC (máx. absor.) 96,79 %; tR: 3,97 min.
<b>Ejemplo 176: 5,5-dióxido de 1-(3-cianofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol</b>	
	23 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) □ = 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,92 (sa, 2H), 3,67-3,61 (m, 6H). EM (ESI+): 435,0. HPLC: HPLC (máx. absor.) 99,22 %; tR: 3,66 min.
<b>Ejemplo 130: 5,5-dióxido de 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	36 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,15-8,13 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 8,05-8,02 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 6,96-6,95 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,33 (s, 3H). EM (ESI+): 487,8. HPLC (máx. absor.) 98,79 %; tR: 3,21 min.
<b>Ejemplo 66: N-[4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil]-metanosulfonamida</b>	
	26 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) □ = 8,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 6H), 7,09 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,95 (sa, 2H), 3,66-3,61 (m, 6H), 2,61 (s, 3H). EM (ESI+): 517. HPLC (máx. absor.) 96,19 %; tR: 3,19 min.
<b>Ejemplo 88: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-piridin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol</b>	
	50 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): □ 8,82-8,80 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,68-7,59 (m, 3H), 6,90-6,88 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 411,0. HPLC (máx. absor.) 96,65 %; tR: 2,60 min.
<b>Ejemplo 131: 5,5-dióxido de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotio-</b>	

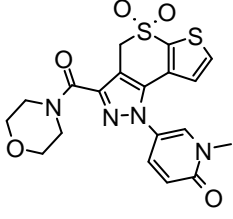
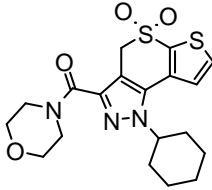
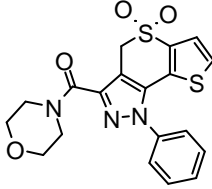
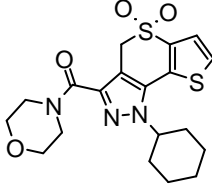
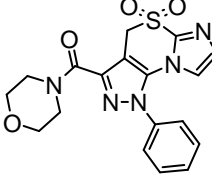


<b><u>cromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	26 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □□ 8,42-8,41 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,92-7,89 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,05-7,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 5H), 3,66 (m,4H), 3,61-3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 441. HPLC (máx. absor.) 98,38 %; tR: 3,52 min.
<b><u>Ejemplo 138: 5,5-dióxido de 1-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	26 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,16-8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 6,92-6,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,67 (s,4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). EM (ESI+): 488,0. HPLC (máx. absor.) 99,47 %; tR: 3,22 min.
<b><u>Ejemplo 73: 5,5-dióxido de 1-ciclopentil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	65 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,02 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,94 (sa, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,87-1,86 (m, 2H), 1,71-1,70 (m, 2H).  EM (ESI+): 402,0. HPLC (máx. absor.) 98,51 %; tR: 3,65 min.
<b><u>Ejemplo 194: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	6,9 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,19-8,17 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,73 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,65-7,61 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 6H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 3H). EM (ESI+): 529,0. HPLC (máx. absor.) 96,46 %; tR: 3,24 min.
<b><u>Ejemplo 193: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	12 mg del compuesto del título como un semisólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,18-8,17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,64-7,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,79-4,75 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 4,69-4,65 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 3H). EM (ESI+): 527,0. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 3,96 min.

<b>Ejemplo 170: 5,5-dióxido de 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	61 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,04-8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,16-2,14 (m, 8H). EM (ESI+): 452,0. HPLC (máx. absor.) 98,29 %; tR: 4,15 min.
<b>Ejemplo 171: 5,5-dióxido de 1-(3,3-dimetilciclohexil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	61 mg del compuesto del título como un sólido de color rosa pálido. RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,04-8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). EM (ESI+): 444,0. HPLC (máx. absor.) 92,55 %; tR: 4,99 min.
<b>Ejemplo 127: 5,5-dióxido de 1-(4-metilciclohexil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	17 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,03-8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 6H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 3H). EM (ESI+): 430,3. HPLC (máx. absor.) 97,73 %; tR: 5,99 min.
<b>Ejemplo 94: 5,5-dióxido de 1-(4-terc-butilciclohexil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	54 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,03-8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,86-7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74-7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,12-2,09 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,88 (s, 9H). EM (ESI+): 472,3. HPLC (máx. absor.) 97,00 %; tR: 5,63 min.
<b>Ejemplo 98: 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]ciclohexanol</b>	
	0,009 g del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) □ = 8,03-8,001 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71-4,70 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H). EM (ESI+): 432,0. HPLC (máx. absor.): 92,66 %; tR 2,67 min.
<b>Ejemplo 99: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

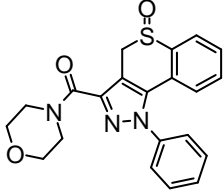
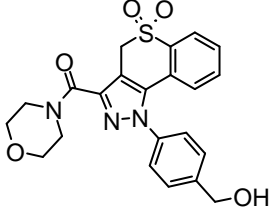
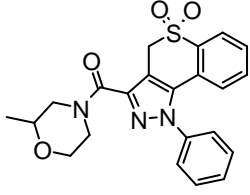
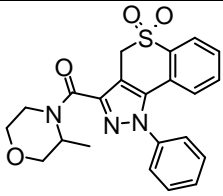
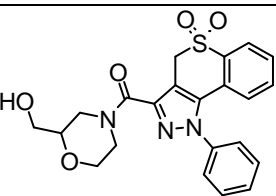
<b><u>cromenof[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>MSC2324368A, MC006_300</p> <p>176 mg (74 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,04-8,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 7H), 3,40 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H). EM (ESI+): 418,0. HPLC (máx. absor.): 98,53 %; tR 3,27 min.</p>
<b><u>Ejemplo 78: 5,5-dióxido de 1-cicloheptil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>38 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): □ 8,03-8,01 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,64 (sa, 6H), 2,08-2,04 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 6H). EM (ESI+): 430,3. HPLC (máx. absor.) 95,39 %; tR: 4,69 min.</p>
<b><u>Ejemplo 128: 5,5-dióxido de 7-bromo-1-ciclohexil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>27 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,11-8,09 (m, 2H), 7,80-7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,64 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,65-3,64 (m, 6H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). EM (ESI+): 494,0. HPLC (máx. absor.) 97,50 %; tR: 4,95 min.</p>
<b><u>Ejemplo 158: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-7-(trifluorometil)-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>82 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,63 (m, 3H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,04-7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 477,8. HPLC (máx. absor.) 99,17 %; tR: 4,77 min.</p>
<b><u>Ejemplo 113: 5,5-dióxido de 8-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromenof[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>23 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,94-7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,64 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,23-6,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). EM (ESI+): 440. HPLC (máx. absor.) 94,21 %; tR: 4,02 min.</p>
<b><u>Ejemplo 132: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]-tiopirano[2,3-b]piridina</u></b>	

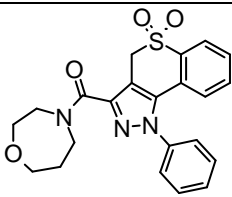
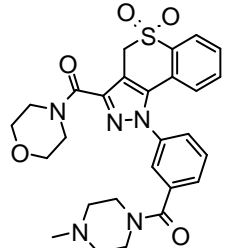
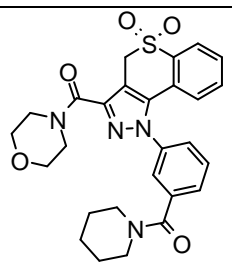
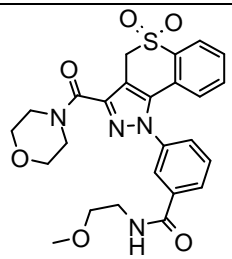
	<p>130 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,71-8,69 (dd, <i>J</i> = 1,4, 4,7 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 4H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,19-7,16 (dd, <i>J</i> = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,93-3,92 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 411,0. HPLC (máx. absor.) 99,52 %; tR: 3,13 min.</p>
<p><b>Ejemplo 211: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina</b></p>	
	<p>45 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,70-8,69 (dd, <i>J</i> = 1,4, 4,7 Hz, 1H), 7,62-7,58 (dd, <i>J</i> = 1,4, 4,7 Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,20-7,17 (dd, <i>J</i> = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,61-3,42 (m, 8H), 2,40 (m, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 510,3. HPLC (máx. absor.) 95,80 %; tR: 4,19 min.</p>
<p><b>Ejemplo 79: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-ciclohexil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina</b></p>	
	<p>17 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): □ 8,78-8,77 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,89 (dd, <i>J</i> = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 417,0. HPLC (máx. absor.) 98,54 %; tR: 3,65 min.</p>
<p><b>Ejemplo 150: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-c]piridina</b></p>	
	<p>16 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,83-8,82 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,0-7,97 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 3H), 7,61-7,60 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 411,0. HPLC (máx. absor.) 96,9 %; tR: 3,28 min.</p>
<p><b>Ejemplo 192: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>101 mg (83 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,01-8 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 5H), 6,36-6,35 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,32 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 416,0. HPLC (máx. absor.) 97,91 %; tR: 3,82 min.</p>
<p><b>Ejemplo 195: 1-metil-5-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piridin-2(1H)-ona</b></p>	

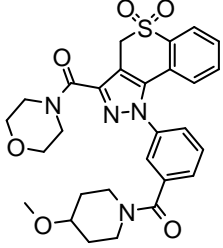
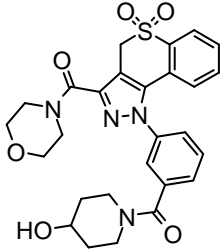
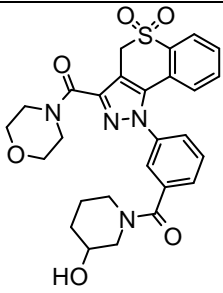
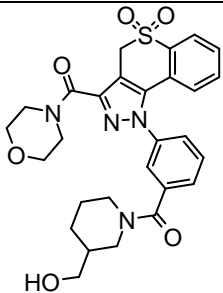
	<p>2 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,35-8,34 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,09-8,07 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,65-7,62 (dd, <i>J</i> = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 6,92-6,91 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 6,55-6,52 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 447,0. HPLC (máx. absor.) 93,44 %; tR: 2,49 min.</p>
<p><b>Ejemplo 201: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotieno[3',2':5,6]-tiopirano[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>74 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,26-8,25 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,63 (m, 6H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,83-1,8 (m, 4H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 2H), 1,07 (m, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 422,0. HPLC (máx. absor.) 98,29 %; tR: 4,29 min.</p>
<p><b>Ejemplo 205: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>62 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,75-7,74 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 5H), 7,53-7,52 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 416,0. HPLC (máx. absor.) 97,57 %; tR: 3,73 min.</p>
<p><b>Ejemplo 206: 5,5-dióxido de 1-ciclohexil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotieno[2',3':5,6]-tiopirano[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>20 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,0-7,99 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 422,0. HPLC (máx. absor.) 96,89 %; tR: 4,31 min.</p>
<p><b>Ejemplo 485: 5,5-dióxido del ácido 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidroimidazo[2,1-b]pirazolo[3,4-d][1,3]tiazin-3-carboxílico</b></p>	
	<p>10 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,67-7,64 (m, 5H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 400,0. HPLC (máx. absor.) 96,59 %; tR: 3,14 min.</p>

Los ejemplos descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento T descrito anteriormente:

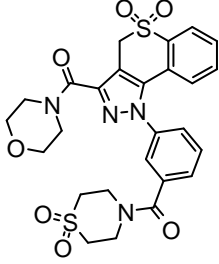
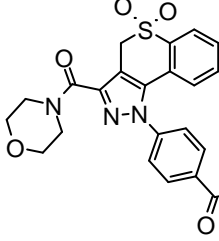
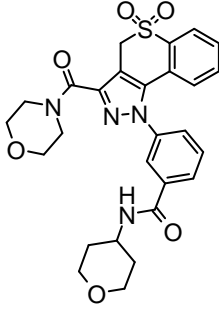
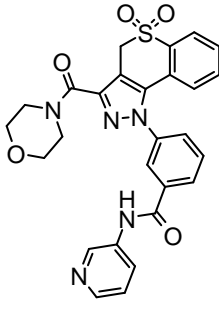
**Ejemplo 330: 5-óxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

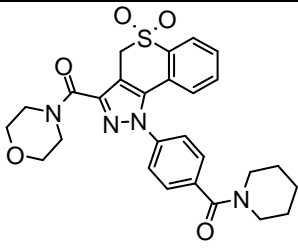
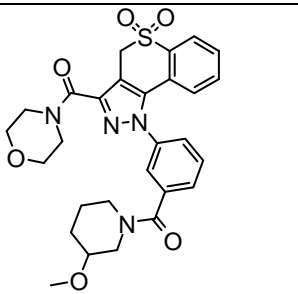
	<p>8 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61-7,49 (m, 6H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,57 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,00-3,54 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 95,0 %; tR: 3,33 min.</p>
<p><b>Ejemplo 153: 4-[(3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenilmetanol</b></p>	
	<p>3,5 g del compuesto del título como una espuma blanquecina. HPLC (máx. absor.) 88,3 %; tR: 2,48 min. EM (ESI+): 439,98.</p>
<p><b>Ejemplo 163: 5,5-dióxido de 3-[(2-metilmorfolin-4-il)carbonil]-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>49 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,67-7,53 (m, 7H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,57-4,31 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 0,5H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 0,5H), 1,11 (dd, J = 6,3, 28,8 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 3,50 min.</p>
<p><b>Ejemplo 338: 5,5-dióxido de 3-[(3-metilmorfolin-4-il)carbonil]-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>36 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,67-7,53 (m, 7H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,71-4,20 (m, 2H), 3,96-3,38 (m, 4,5H), 3,24-3,10 (m, 0,5H), 1,32-1,30 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 3,48 min. EM (ESI+): 424,1.</p>
<p><b>Ejemplo 333: 4-[(5,5-dióxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)carbonil]morfolin-2-ilmetanol</b></p>	
	<p>73 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,54 (m, 7H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,92-4,91 (m, 2H), 4,91-4,74 (m, 1H), 4,64-4,32 (m, 2H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,56-3,27 (m, 4,5H), 3,13-2,92 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 0,5H). HPLC (máx. absor.) 91,9 %; tR: 2,98 min. EM (ESI+): 440,1.</p>

<b>Ejemplo 334: 5,5-dióxido de 3-(1,4-oxazepan-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	58 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 7H), 6,87-6,83 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 3,51 min. EM (ESI+): 423,9. p.f. = 190-195 °C.
<b>Ejemplo 124: 5,5-dióxido de 1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	85 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,03 (dd, J = 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,57 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,31 (m, 5H). EM (ESI+): 536,3,0. HPLC (máx. absor.) 98,02 %; tR: 2,42 min.
<b>Ejemplo 125: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	0,135 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,03-8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,56 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 6,90-6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,33 (m, 2H). EM (ESI+): 521,3,0. HPLC (máx. absor.) 96,49 %; tR: 3,67 min.
<b>Ejemplo 126: N-(2-metoxietil)-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H-il)]benzamida</b>	
	40 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,77-8,76 (m, 1H), 8,11-8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03-8,00 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,72-7,70 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,65-7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83-6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,23 (s, 3H). EM (ESI+): 511,0. HPLC (máx. absor.) 98,31 %; tR: 3,07 min.
<b>Ejemplo 142: 5,5-dióxido de 1-{3-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

	<p>37 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,72-7,57 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,34 (m, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 550,8. HPLC (máx. absor.) 90,67 %; tR: 3,31 min.</p>
<p><b>Ejemplo 143:</b> <u>1-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-benzoil}piperidin-4-ol</u></p>	
	<p>25 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,77-4,76 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,66-3,61 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,38 (m, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 537,0. HPLC (máx. absor.) 97,84 %; tR: 2,74 min.</p>
<p><b>Ejemplo 144:</b> <u>1-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-benzoil}piperidin-3-ol</u></p>	
	<p>4,5 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 5H), 7,51-7,44 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 536,8. HPLC (máx. absor.) 97,31 %; tR: 2,89 min.</p>
<p><b>Ejemplo 145:</b> <u>(1-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-benzoil}piperidin-3-il)metanol</u></p>	
	<p>5 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 5H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 550,8. HPLC (máx. absor.) 96,77 %; tR: 3,05 min.</p>
<p><b>Ejemplo 146:</b> <u>5,5-dióxido de 1-{3-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)carbonil]fenil}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></p>	



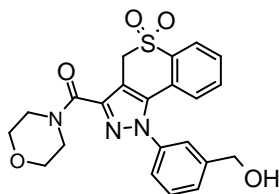
	<p>89,6 mg (70 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,74-7,61 (m, 6H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,66-3,60 (m, 8H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), MS (ESI+): 571,0. HPLC (máx. absor.) 93,47 %; tR: 3,00 min.</p>
<p><b>Ejemplo 147: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[4-(morfolin-4-ilcarbonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>56 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 6H), 6,94-6,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 14H). EM (ESI+): 522,8. HPLC (máx. absor.) 91,11 %; tR: 3,00 min.</p>
<p><b>Ejemplo 148: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida</b></p>	
	<p>52 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,55-8,53 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,12-8,11 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 6,83-6,81 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H). EM (ESI+): 537,0. HPLC (máx. absor.) 96,23 %; tR: 3,16 min.</p>
<p><b>Ejemplo 149: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-N-piridin-3-ilbenzamida</b></p>	
	<p>24,5 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,25-8,23 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,89-6,87 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 530,0. HPLC (máx. absor.) 93,53 %; tR: 2,73 min.</p>
<p><b>Ejemplo 151: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[4-(piperidin-1-ilcarbonyl)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>77 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02-8,0 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 6H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 6H). EM (ESI+): 520,8. HPLC (máx. absor.) 95,89 %; tR: 3,72 min.</p>
<p><b>Ejemplo 159: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>8 mg del compuesto del título como un sólido de color gris. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,73-7,58 (m, 5H), 7,51-7,40 (m, 1H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 6H), 3,42 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 1,85-1,49 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). EM (ESI+): 550,8. HPLC (máx. absor.) 93,53 %; tR: 3,40 min.</p>

#### Procedimiento AC

#### Ejemplo 141: {3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metanol

5

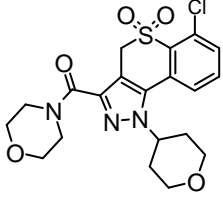
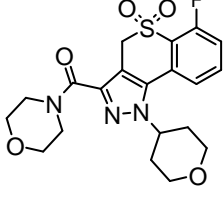
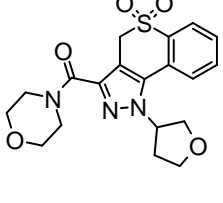
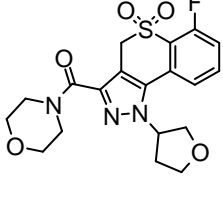
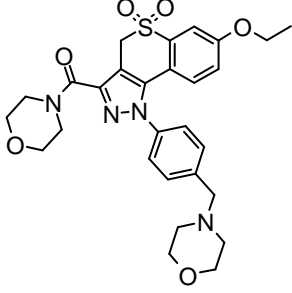


10 A una solución de cloruro de aluminio (5,13 g; 38,49 mmol; 4,93 eq.) en THF (30 ml) en agitación durante 25 min a 4 °C se añade morfolina (5,40 ml; 61,36 mmol; 7,86 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 4 °C durante 1 h. Se añade 5,5-dióxido de 1-[3-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (3,11 g; 7,81 mmol; 1 eq.) y la mezcla de reacción se deja atemperar hasta TA. Después de 22 h, la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y posteriormente se añade agua lentamente (volumen total de 25 ml). Después de agitar durante 30 min, el producto se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de sales de Rochelle (~0,7 M; pH = 5) y salmuera y, a continuación, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 3,39 g (99 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. HPLC (máx. absor.) 95,6 %; tR: 3,08 min. EM (ESI+): 440,0.

15

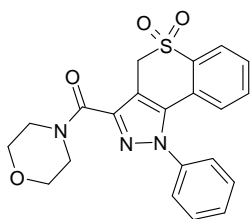
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento AC

#### Ejemplo 264: 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol

	<p>150 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 4,85-4,92 (m, 3H), 3,93-3,97 (m, 4H), 3,65 (m, 6H), 3,48-3,55 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 2,82 min. EM (ESI+): 451,7</p>
<p><b>Ejemplo 249: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>120 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88-7,95 (m, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 4H), 3,50-3,64 (m, 8H), 1,96-2,18 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97,4 %; tR: 2,58 min. EM (ESI+): 435,7.</p>
<p><b>Ejemplo 342: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>599 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 5H), 3,66-3,62 (m, 6H), 2,48-2,34 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 2,59 min. EM (ESI+): 404,2.</p>
<p><b>Ejemplo 365: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>402 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95-7,87 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 5H), 3,66-3,64 (m, 6H), 2,53-2,32 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 2,48 min. EM (ESI+): 422,3.</p>
<p><b>Ejemplo 390: ácido fórmico de 5,5-dióxido de 7-etoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>10 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,47 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 5H), 7,14 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 12H), 2,41-2,37 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H). UPLC (máx. absor.): 99,1 %; tR 2,97 min. EM (ESI+): 553,5.</p>

**Procedimiento AD**

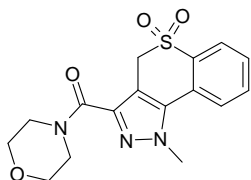
**Ejemplo 33: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



5 Se resuspende 5,5-dióxido del ácido 1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (150,00 mg; 0,44 mmol; 1,00 Eq) en DCM (4,00 ml) y se añaden 2 gotas de DMF y, a continuación, cloruro de oxalilo (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se evapora hasta sequedad. El residuo se resuspende en DCM (4,00 ml) y se añade morfolina (350,00  $\mu$ l; 4,02 mmol; 9,12 Eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a TA durante 30 min y, a continuación, se diluye con solución ac. de HCl 0,05 M. Se separan las dos capas. La fase acuosa se extrae con DCM (2x). Las capas orgánicas se lavan con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan para obtener una espuma. La espuma se recristaliza en EtOH para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  8,04-8,01 (m, 1H), 7,67-7,53 (m, 7H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 6H). UPLC/EM: (EN+): 410,1; (EN-): 408,1. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 3,36 min.

**Ejemplo 34: 5,5-dióxido de 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15

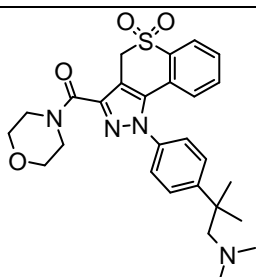


20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AD se obtiene 5,5-dióxido de 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido del ácido 1-metil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, cloruro de oxalilo y morfolina para obtener 0,62 g (83 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  8,07-8,02 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 6H). UPLC/EM: (EN+): 347,9; (EN-): 346,1. HPLC (máx. absor.) 99,9 %; tR: 2,15 min.

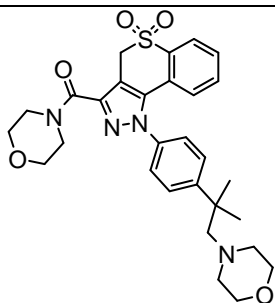
**Los compuestos descritos descritos a continuación se obtienen siguiendo el procedimiento AD:**

25

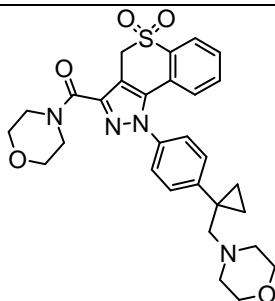
<b>Ejemplo 457: 5,5-dióxido de 1-[4-(1-metil-1-morfolin-4-iletil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	<p>189 mg del compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): <math>\delta</math> 8,06-7,97 (m, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 6,82-6,72 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,80-3,53 (m, 10H), 2,47-2,34 (m, 4H), 1,37 (s, 6H). EM (ESI+): 537,2. (máx. absor.) al 98,0 %; tR: 2,23 min.</p>

**Ejemplo 458: clorhidrato de *N,N*,2-trimetil-2-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno-4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]fenil}propan-1-amina**

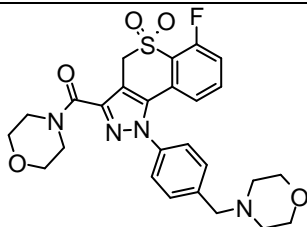
544 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,09-7,95 (m, 1H), 7,78-7,54 (m, 3H), 7,54-7,31 (m, 3H), 6,83-6,69 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,015-3,89 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 6H), 2,57-2,38 (m, 2H), 2,05 (sa, 6H), 1,35 (sa, 6H). EM (ESI+): 509,4. HPLC (máx. absor.) 93,5 %; tR: 4,07 min.

**Ejemplo 461: 5,5-dióxido de 1-[4-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

376 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,54-7,36 (m, 3H), 6,82-6,71 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,78-3,54 (m, 6H), 3,54-3,43 (m, 4H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,37-2,12 (m, 4H), 1,35 (s, 6H). EM (ESI+): 551,3. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 2,47 min.

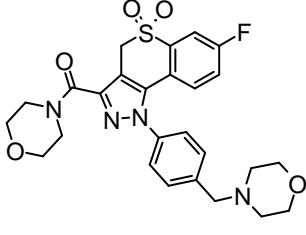
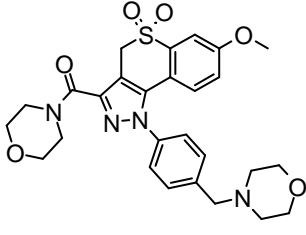
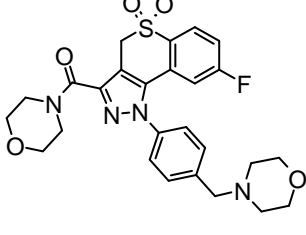
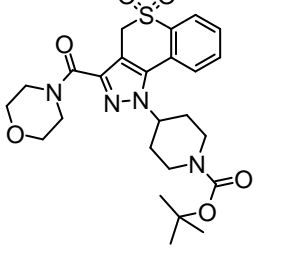
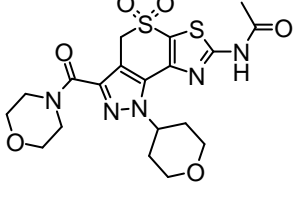
**Ejemplo 462: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-{4-[1-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

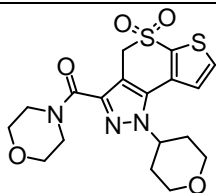
58 mg (74 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06-7,97 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 2H), 6,86-6,76 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,12-3,84 (m, 2H), 3,81-3,56 (m, 6H), 3,56-3,41 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,87-0,76 (m, 2H). EM (ESI+): 549,2. HPLC (máx. absor.): 99,0 %; tR 2,44 min.

**Ejemplo 339: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

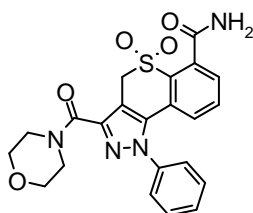
27,5 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,43-7,63 (m, 6H), 6,64-6,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 12H), 2,41 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 1,96 min. EM (ESI+): 527,4.

**Ejemplo 391: 5,5-dióxido de 7-etoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

	<p>105 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 5H), 7,14 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 12H), 2,41-2,37 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 2,97 min. p.f. = 196 °C. EM (ESI+): 527,4.</p>
<p><b>Ejemplo 388: 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Proporciona el compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 95,6 %; tR: 2,23 min. EM (ESI+): 498,23.</p>
<p><b>Ejemplo 392: 5,5-dióxido de 8-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>130 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (dd, J = 5,5, 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,44 (m, 5H), 6,41 (dd, J = 2,5, 10,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,0-3,89 (m, 2H), 3,68 (sa, 4H), 3,65-3,53 (m, 8H), 2,47-2,35 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99,8 %; tR: 2,27 min. EM (ESI+): 527,2.</p>
<p><b>Ejemplo 119: 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidothiobenzo[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</b></p>	
	<p>700 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (máx. absor.) 87,9 %; tR: 3,72 min. EM (ESI-): 515,3.</p>
<p><b>Ejemplo 289: N-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxido-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-il]acetamida</b></p>	
	<p>6,7 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s, 1H), 5,56-5,38 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,16-3,89 (m, 4H), 3,79-3,59 (m, 6H), 3,59-3,44 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-1,92 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97,0 %; tR: 2,70 min. EM (ESI+): 482,2.</p>
<p><b>Ejemplo 246: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-</b></p>	

**dihidrotieno[3',2':5,6]tiopirano[4,3-c]pirazol**

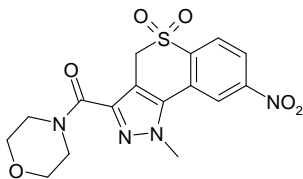
40 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,72-3,55 (m, 8H), 2,18-1,89 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 96,0 %; tR: 2,47 min. EM (ESI+): 423,7.

**Procedimiento AE****Ejemplo 250: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-6-carboxamida**

5

A una solución de 5,5-dióxido de 6-ciano-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato (50 mg; 0,135 mmol) en DCM seco (10 ml) se añade morfolina (0,02 ml; 0,156 mmol) y TEA (0,03 ml; 0,196 mmol) tras lo cual, la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C. A continuación, se añaden EDC.HCl (38 mg; 0,196 mmol) y HOBt (2 mg; 0,013 mmol) a la mezcla de reacción, que se agita a TA durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se añade DCM y la fase orgánica se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 3 % en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,89 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 4H), 6,84-6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 6H). EM (ESI+): 453,0. HPLC (máx. absor.) 96,54 %; tR: 3,98 min.

15

**Procedimiento AF****Ejemplo 35: 5,5-dióxido de 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

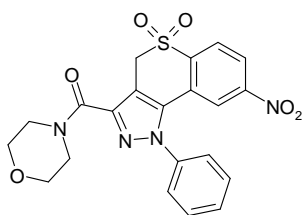
20

Una solución de 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (0,084 g; 0,23 mmol) en ácido acético se calienta a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade peróxido de hidrógeno al 30 % en agua (0,5 ml; 3,6 mmol; 15 Eq) y la mezcla de reacción se calienta durante 30 min. Después de 30 minutos, el solvente se elimina a presión reducida. Se añade al residuo NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. La mezcla se agita durante unos minutos y luego se extrae con DCM. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,66 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (*J* = 11,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,94 (sa, 2H), 3,66-3,63 (m, 6H). EM (ESI+): 393,0. HPLC (máx. absor.) 90,8 %; tR: 3,08 min.

25

30

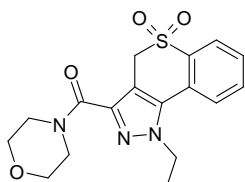
**Ejemplo 36: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AF se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-nitro-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y peróxido de hidrógeno para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,38 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 5H), 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 6H). EM (ESI+): 455,0. HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 4,18 min.

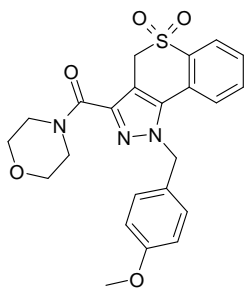
#### Procedimiento AG

##### 10 Ejemplo 37: 5,5-dióxido de 1-etil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



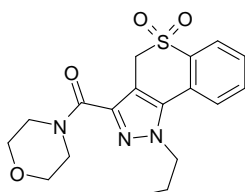
15 A una solución de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (0,400 g; 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añade carbonato potásico (0,49 g; 3,6 mmol) seguido de yoduro de etilo (0,56 g; 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción sin procesar se filtra a través de un relleno de celite y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,64 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,57 (c, *J* = 7,12 Hz, 2H), 3,94 (sa, 2H), 3,66-3,63 (m, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,16 Hz, 3H). EM (ESI+): 362,0. HPLC (máx. absor.) 95,0 %; tR: 2,99 min.

##### 20 Ejemplo 38: 5,5-dióxido de 1-(4-metoxibencil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-(4-metoxibencil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y bromuro de 4-metoxibencilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8,01-7,98 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 6H) UPLC/MS: (EN+): 454,0; (EN-): 452,1. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 3,40min.

##### 30 Ejemplo 39: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-propil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol

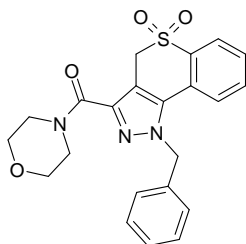


35



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-propil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y bromuro de propilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (sa, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 6H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 376,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,39 min.

**Ejemplo 40: 5,5-dióxido de 1-bencil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

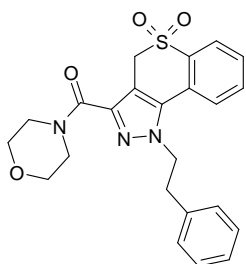


10

15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-bencil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y bromuro de bencilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 424,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 3,92 min.

15

**Ejemplo 41: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(2-feniletil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

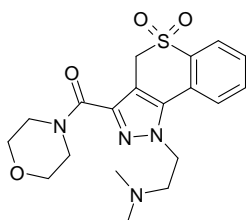


20

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(2-feniletil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y (2-bromoetil)benceno para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,61-3,29 (m, 8H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H). EM (ESI+): 438,0. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 4,02 min.

25

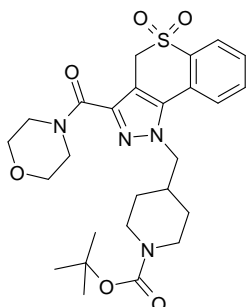
**Ejemplo 42: N,N-dimetil-2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]etanamina**



30

35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene N,N-dimetil-2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]etanamina a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 2-bromo-N,N-dimetiletanamina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,13 (s, 6H). EM (ESI+): 405,0. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 2,00 min.

35

**Ejemplo 43: 4-[[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

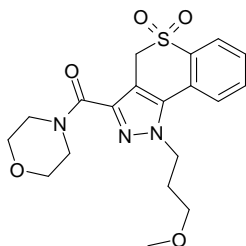
5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 4-[[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para obtener el compuesto del título a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,04 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,14-1,08 (m, 2H). EM (ESI+): 431,0. HPLC (máx. absor.) 96,8 %; tR: 4,41 min.

10

**Ejemplo 44: 5,5-dióxido de 1-(3-metoxipropil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15

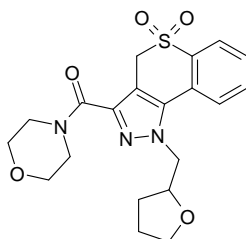


Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-(3-metoxipropil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 1-bromo-3-metoxipropano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 6,28 Hz, 2H). EM (ESI+): 406,0; HPLC (máx. absor.) 97,2 %; tR: 3,07 min.

20

**Ejemplo 45: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

25

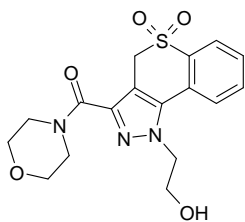


Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 2-(bromometil)tetrahidrofurano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,92 (sa, 2H), 3,69-3,56 (m, 8H), 2,49 (m, 2H), 2,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H). EM (ESI+): 418,0. HPLC (máx. absor.) 95,0 %; tR: 3,14 min.

30

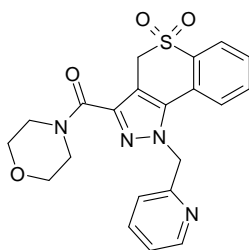
35

**Ejemplo 46: 2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]etanol**



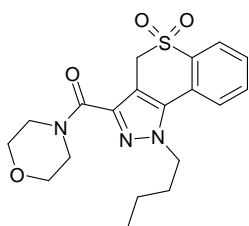
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 2-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno-  
[4,3-c]pirazol-1(4H-il]etanol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 2-  
bromoetanol para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  
□ 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,2 Hz,  
1H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,95-3,93 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 6H). EM (ESI+): 378,0. HPLC (máx. absor.)  
93,9 %; tR: 2,32 min.

10 **Ejemplo 47: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



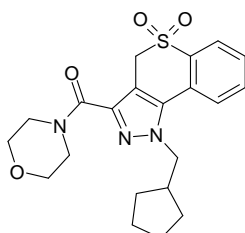
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(piridin-2-  
ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-2,4-dihidrotiocromeno-  
[4,3-c]pirazol y 2-(bromometil)piridina para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN  
<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,82-7,67 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J =  
7,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 6H). EM (ESI+): 425,0. HPLC (máx. absor.) 97,5 %;  
tR: 2,55 min.

20 **Ejemplo 48: 5,5-dióxido de 1-butil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



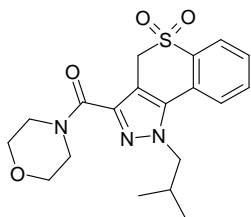
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-butil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-  
dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y  
1-bromobutano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02  
(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (t, J =  
7,1 Hz, 2H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 1,97-1,81 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI+): 376,0. HPLC (máx.  
30 absor.) 99,0 %; tR: 3,39 min.

**Ejemplo 49: 5,5-dióxido de 1-(ciclopentilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



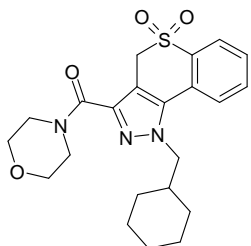
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-(ciclopentilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y (bromometil)ciclopentano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,01 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H). EM (ESI+): 376,0. HPLC (máx. absor.) 982 %; tR: 4,29 min.

10 **Ejemplo 50: 5,5-dióxido de 1-isobutil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



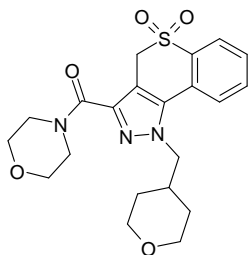
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-isobutil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 1-bromo-2-meilpropano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,92 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 2,15-2,08 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H). EM (ESI+): 390,0. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 3,74 min.

20 **Ejemplo 51: 5,5-dióxido de 1-(ciclohexilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



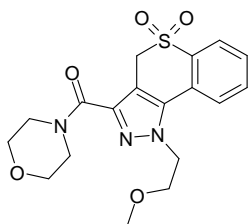
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-(ciclohexilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y (bromometil)ciclohexano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 6H), 1,50-1,47 (m, 3H), 1,09-0,99 (m, 2H). EM (ESI+): 430,0. HPLC (máx. absor.) 97,4 %; tR: 4,56 min.

30 **Ejemplo 52: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,90-3,89 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 3,18 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 3H). EM (ESI+): 432,0. HPLC (máx. absor.) 97,1 %; tR: 3,04 min.

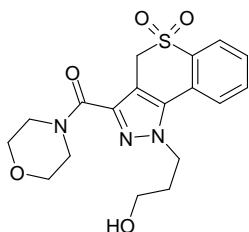
40

**Ejemplo 53: 5,5-dióxido de 1-(2-metoxietil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 1-(2-metoxietil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 1-bromo-2-metoxietano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,67 (t, J = 5,12 Hz, 2H), 3,93-3,85 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,21 (s, 3H). EM (ESI+): 392,0. HPLC (máx. absor.) 94,2 %; tR: 2,97 min.

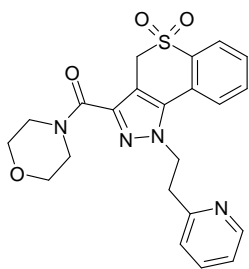
10

**Ejemplo 54: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]propan-1-ol**

15

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]propan-1-ol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 3-bromopropan-1-ol para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,03 – 8,01 (m, 2H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,92 (sa, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 3,49-3,48 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H). EM (ESI+): 392,0. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 2,45 min.

20

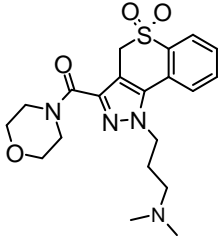
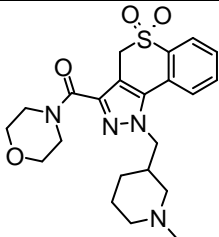
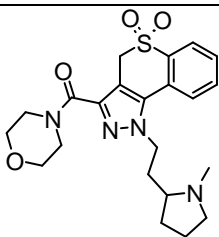
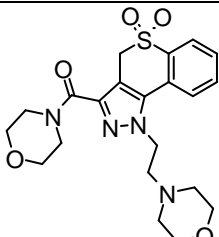
**Ejemplo 55: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

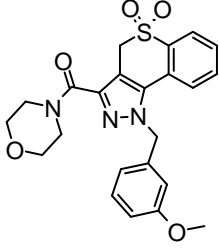
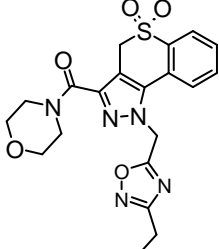
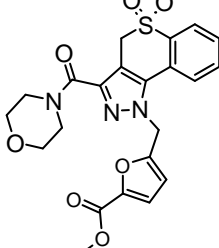
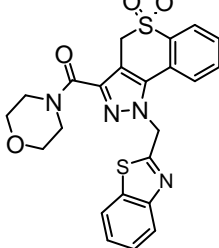
25

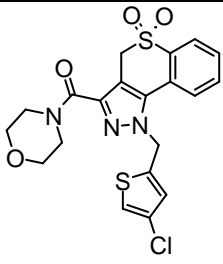
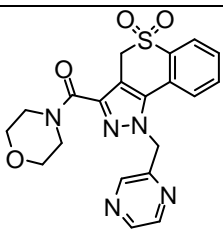
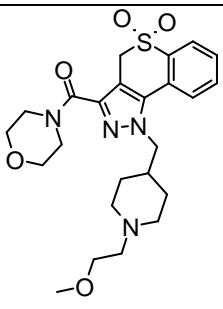
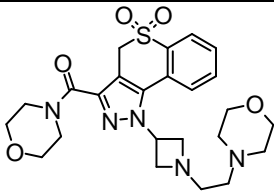
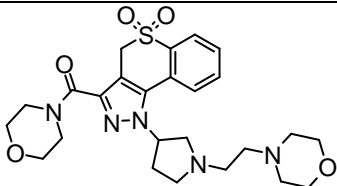
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 2-(2-bromoetil)piridina para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 6H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H). EM (ESI+): 439,0. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 2,12 min.

30

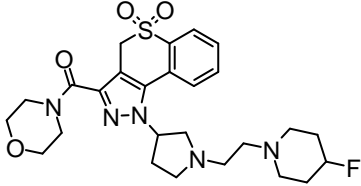
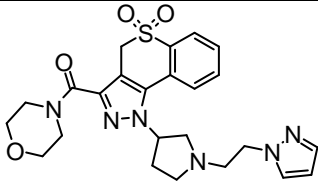
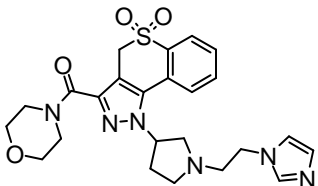
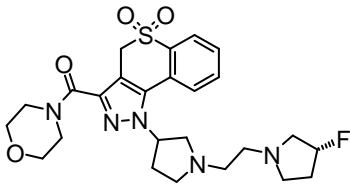
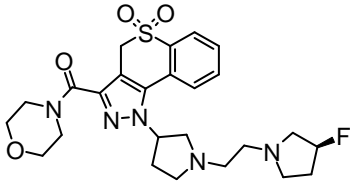
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AG.

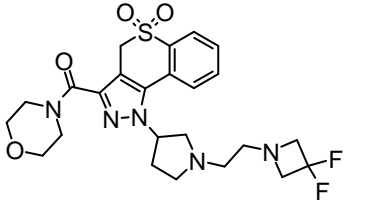
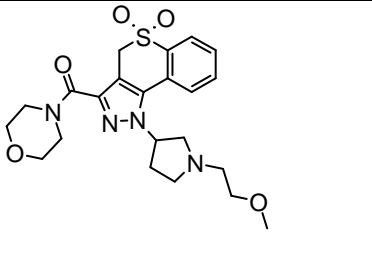
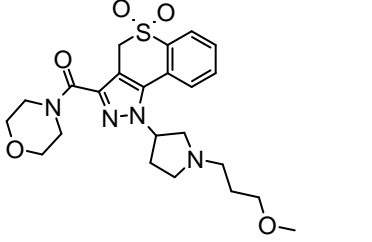
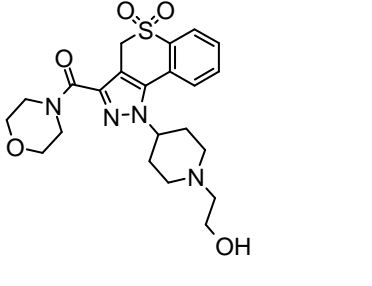
<b>Ejemplo 69: <u>N,N</u>-dimetil-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]propan-1-amina</b>	
	11 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): □ 8,05-8,00 (m, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,56 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,63 (m, 6H), 2,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 2,07-1,96 (m, 8H). EM (ESI+): 419,3. HPLC (máx. absor.) 98,68 %; tR: 2,11 min.
<b>Ejemplo 70: <u>5,5</u>-dióxido de 1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	71 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,05-8,03 (m, 2H), 7,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,56-4,45 (m, 1H), 3,92 (sa, 2H), 3,66-3,62 (m, 6H), 2,49-2,48 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 5H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 4H). EM (ESI+): 445,3. HPLC (máx. absor.) 98,64 %; tR: 2,20 min.
<b>Ejemplo 71: <u>5,5</u>-dióxido de 1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	30 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,10 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 3H). EM (ESI+): 445,3. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 2,26 min.
<b>Ejemplo 72: <u>5,5</u>-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	57 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) □ = 8,10 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (sa, 2H), 3,65-3,62 (m, 6H), 3,32 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 4H). EM (ESI+): 447,0. HPLC (máx. absor.) 97,97 %; tR: 2,05 min.
<b>Ejemplo 232: <u>5,5</u>-dióxido de 1-(3-metoxibencil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

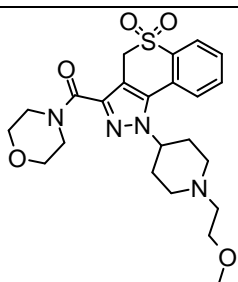
	<p>23 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,11-8,14 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,69-6,71 (m, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,19-4,22 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 9H). HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR: 3,41 min. EM (ESI+): 453,7.</p>
<p><b><u>Ejemplo 230: 5,5-dióxido de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>50 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,01-8,04 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,55-3,64 (m, 6H), 2,65-2,72 (m, 2H), 1,12-1,17 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 2,82 min. EM (ESI+): 443,7.</p>
<p><b><u>Ejemplo 231: 5-[(3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)metil]-2-furoato de metilo</u></b></p>	
	<p>15 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01-8,03 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 6,60-6,61 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,84-3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49-3,72 (m, 6H). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ. HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 2,59 min. EM (ESI-): 470,0.</p>
<p><b><u>Ejemplo 239: 5,5-dióxido de 1-(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>42 mg del compuesto del título como un sólido de color beige pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-8,11 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,90-3,91 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 6H). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ. HPLC (máx. absor.) 99,9 %; tR: 2,97 min. EM (ESI+): 480,7.</p>
<p><b><u>Ejemplo 240: 5,5-dióxido de 1-[(4-cloro-2-tienil)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	

	<p>34 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 3,57 min. EM (ESI+): 463,6.</p>
<p><b>Ejemplo 315:</b> <u>N-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-6-il]benzamida</u></p>	
	<p>13 mg como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): <math>\delta</math> 8,68 (s, 1H), 8,61-8,60 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 8,02-8,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 6H). EM (ESI+): 426,0. HPLC (máx. absor.) 96,72 %; tR: 2,75 min.</p>
<p><b>Ejemplo 190:</b> <u>5,5-dióxido de 1-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></p>	
	<p>3 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): <math>\delta</math> 8,16-8,14 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,39-4,37 (m, 2H), 4,17 (sa, 3H), 3,79 (sa, 7H), 3,79 (m, 3H), 3,34 (sa, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,61 (m, 1H). EM (ESI+): 489,0. HPLC (máx. absor.) 94,22 %; tR: 2,34 min.</p>
<p><b>Ejemplo 407:</b> <u>5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[[1-(2-morfolin-4-iletíl)azetidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></p>	
	<p>73 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 8,04-8,01 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 1H), 5,54-5,46 (quint, <i>J</i> = 6,65 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 3,56-3,46 (m, 6H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 5,30 min. EM (ESI+): 562,3.</p>
<p><b>Ejemplo 275:</b> <u>5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[[1-(2-morfolin-4-iletíl)pirrolidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></p>	
	<p>80 mg (72 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 6H), 2,30-2,18 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 74,2 %; tR: 1,60 min. EM (ESI+): 516,3.</p>
<p><b>Ejemplo 277:</b> <u>5,5-dióxido de 1-[[1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]pirrolidín-3-il]-3-(morfolin-4-il-</u></p>	

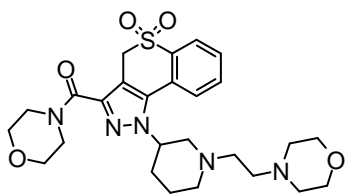


<b><u>carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	80 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (DMSO-d6): $\delta$ 8,32-8,30 (m, 1H): 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,72 (m, 0,5H), 4,56 (m, 0,5H), 3,96 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 6H), 3,27 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 3H), 1,90-1,50 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 1,50 min. EM (ESI+): 532,3.
<b><u>Ejemplo 286: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]pirrolidin-3-il}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	20 mg (27 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN 1H (DMSO-d6): $\delta$ 8,04 (d, $J = 8,2$ , 1H), 8,00-7,84 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 3,1$ Hz, 4H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,27 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 2,00 min. EM (ESI+): 497,2.
<b><u>Ejemplo 288: 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]pirrolidin-3-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	40 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (DMSO-d6) $\delta$ 8,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,00-7,83 (m, 2H), 7,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,28 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 9,7$ , 4,7 Hz, 1H), 2,87-2,73 (m, 4H), 2,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 86,7 %; tR: 1,55 min. EM (ESI+): 497,2.
<b><u>Ejemplo 310: 5,5-dióxido de 1-(1-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil]pirrolidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	50 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN 1H (DMSO-d6): $\delta$ 8,03 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,1, 1H), 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,86-4,71 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,92-2,71 (m, 5H), 2,59 (dt, $J = 15,7$ , 8,4 Hz, 5H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 15,3$ , 7,2 Hz, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,94-1,69 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,77 min. EM (ESI+): 517,9.
<b><u>Ejemplo 308: 5,5-dióxido de 1-(1-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil]pirrolidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	36 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN 1H (DMSO-d6): $\delta$ 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,00-7,83 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,93-2,70 (m, 5H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,69 min. EM (ESI+): 517,8.
<b><u>Ejemplo 311: 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]pirrolidin-3-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

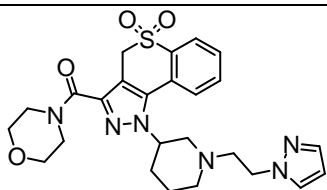
	<p>50 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,04 (dd, J = 7,8 Hz, 1,2, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,57 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 3,25 (s, 1H), 2,83 (d, J = 37,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR 2,45 min. HPLC (máx. absor.) 66,3 %; tR 2,19 min. EM (ESI+): 521,8.</p>
<p><b>Ejemplo 255: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>EM (ESI+): 461,2. HPLC (máx. absor.) 97,52 %; tR: 2,31 min.</p>
<p><b>Ejemplo 256: 5,5-dióxido de 1-[1-(3-metoxipropil)pirrolidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>7 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,81-4,76 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,36-3,35 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H). EM (ESI+): 475,0. HPLC (máx. absor.) 94,52 %; tR: 2,41 min.</p>
<p><b>Ejemplo 121: 2-[4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il]etanol</b></p>	
	<p>21 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,04-8,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 2H), 7,74-7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,44-4,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,53-3,50 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,01-1,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H). EM (ESI+): 461,0. HPLC (máx. absor.) 98,47 %; tR: 2,16 min.</p>

**Ejemplo 101: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

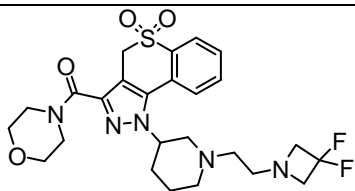
10 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,03-8,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,74-7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,46-3,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,00-2,97 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,53-2,52 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,01-1,99 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 475,3. HPLC (máx. absor.): 90,61 %; t<sub>R</sub> 2,37 min.

**Ejemplo 175: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

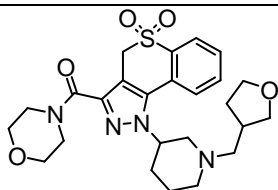
50 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,05 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 5,06-4,55 (m, 3H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 6H), 3,55-3,46 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,46-2,24 (m, 7H), 2,21-1,85 (m, 3H), 1,84-1,61 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,6 %; t<sub>R</sub>: 1,63 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 529,4.

**Ejemplo 263: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

73 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,41-7,40 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,14-1,65 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 98,3 %; t<sub>R</sub>: 2,07 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 510,8.

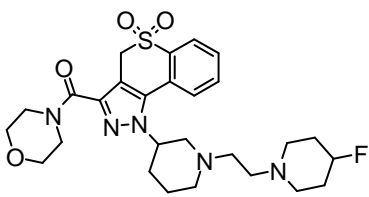
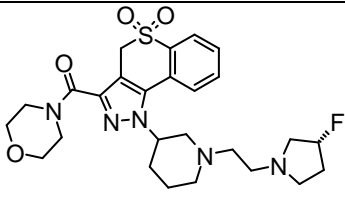
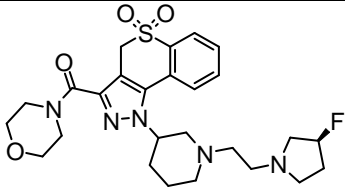
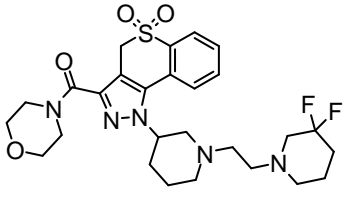
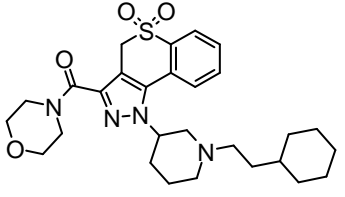
**Ejemplo 273: 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

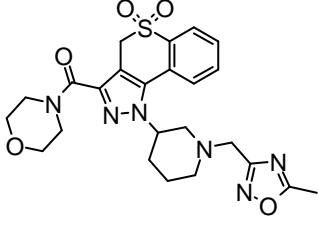
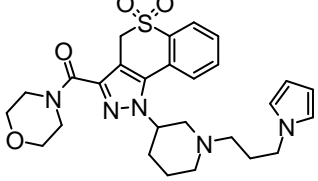
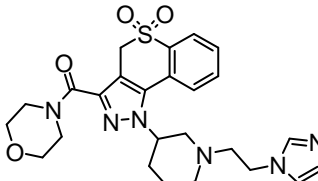
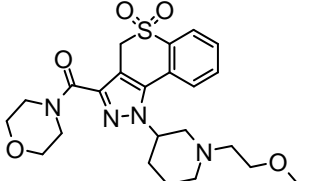
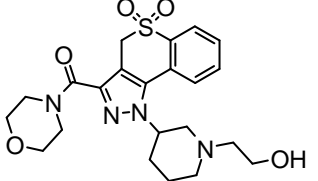
37 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,55 (t, *J* = 12,5 Hz, 4H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 3H), 2,14-1,69 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 97,7 %; t<sub>R</sub>: 2,00 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 535,8.

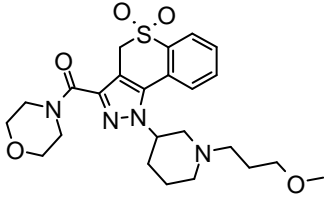
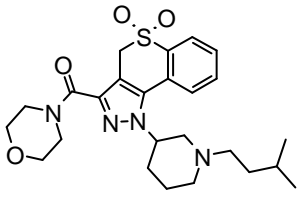
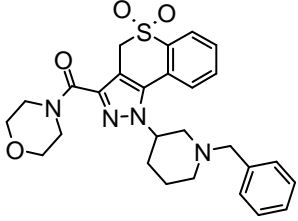
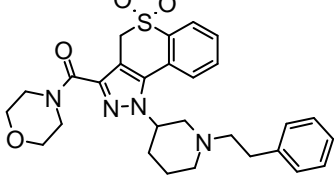
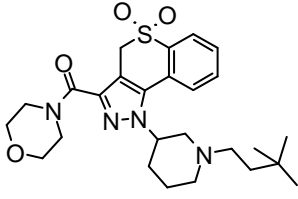
**Ejemplo 265: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidrofuran-3-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

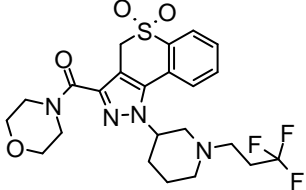
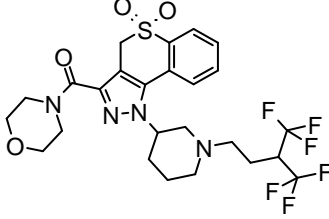
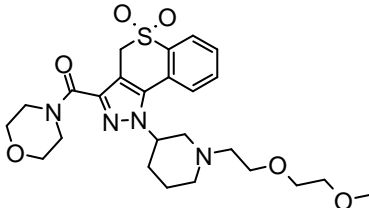
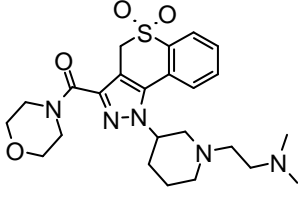
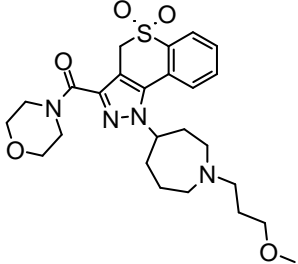
36 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 4,84-4,73 (m, 3H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 8H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,16-1,71 (m, 6H), 1,58-1,43 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97,1 %; t<sub>R</sub>: 1,80 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 500,8.

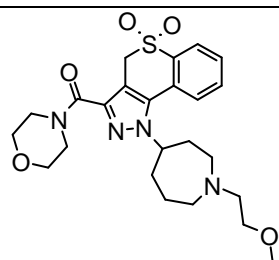
**Ejemplo 281: 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-il-**

<b><u>carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	38 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 4,74-4,52 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 6H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 4H), 2,45-2,36 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,14-1,89 (m, 3H), 1,85-1,55 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 1,86 min. EM (ESI+): 545,9.
<b><u>Ejemplo 282: 5,5-dióxido de 1-(1-(2-[(3S)-3-fluoropiperolidin-1-yl]etil)piperidin-3-yl)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b> (mezcla de 2 diastereómeros)	
	19 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,26-5,02 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 3H), 2,63-2,38 (m, 6H), 2,29-1,70 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 1,58 min. EM (ESI+): 532,3.
<b><u>Ejemplo 283: 5,5-dióxido de 1-(1-(2-[(3R)-3-fluoropiperolidin-1-yl]etil)piperidin-3-yl)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	20 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,27-5,02 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,63-2,38 (m, 6H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,17-1,70 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 1,58 min. EM (ESI+): 532,3.
<b><u>Ejemplo 284: 5,5-dióxido de 1-(1-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)etil)piperidin-3-yl)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	44 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 3H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 6H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 2,43-2,38 (m, 3H), 2,12-1,55 (m, 9H). HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR 2,14 min. EM (ESI+): 564,3.
<b><u>Ejemplo 294: 5,5-dióxido de 1-(1-(2-(ciclohexil)etil)piperidin-3-yl)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	32 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,06 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,00-1,57 (m, 9H), 1,34-1,07 (m, 6H), 0,91-0,80 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 3,01 min. EM (ESI+): 527,4.
<b><u>Ejemplo 295: 5,5-dióxido de 1-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-3-yl)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

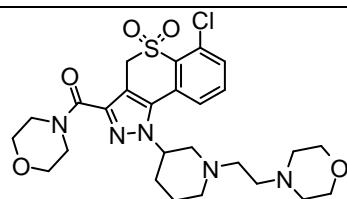
	<p>20 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 6H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 4H), 2,26-1,73 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 92,7 %; tR 6,56 min. HPLC (máx. absor.) 95,2 %; tR 6,56 min. EM (ESI+): 513,2.</p>
<p><b>Ejemplo 296: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-{1-[3-(1<i>H</i>-pirrol-1-il)propil]piperidin-3-il}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>11 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-8,05 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 6,71 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 5,93 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 4,87-4,79 (m, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H), 2,00-1,75 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 8,02 min. EM (ESI+): 524,3.</p>
<p><b>Ejemplo 297: 5,5-dióxido de 1-((2-(1H-imidazol-1-yl)etil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>41 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,65 (t, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,79-4,69 (m, 3H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,14-1,60 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 6,04 min. EM (ESI+): 511,3.</p>
<p><b>Ejemplo 133: 5,5-dióxido de 1-((2-metoxietil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>13,2 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 4,77 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 2H). EM (ESI+): 475,3. HPLC (máx. absor.) 91,17 %; tR: 2,34 min.</p>
<p><b>Ejemplo 134: 2-((3-((3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il)piperidin-1-il)etanol</b></p>	
	<p>14 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,04-8,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,83-7,81 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 4,77 (m, 3H), 4,42-4,40 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,44 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H). EM (ESI+): 461,2. HPLC (máx. absor.) 97,14 %; tR: 2,15 min.</p>
<p><b>Ejemplo 172: 5,5-dióxido de 1-((3-metoxipropil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>14 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,82-7,80 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,75-7,71 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 6H), 3,18 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H). EM (ESI+): 489,0. HPLC (máx. absor.) 94,24 %; tR: 2,44 min.</p>
<p><b>Ejemplo 173: 5,5-dióxido de 1-[1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>23 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,82-7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,71 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,77 (sa, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,48-2,27 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,84-0,82 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H). EM (ESI+): 487,0. HPLC (máx. absor.) 95,39 %; tR: 3,03 min.</p>
<p><b>Ejemplo 174: 5,5-dióxido de 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>9 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,02-8,0 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,85 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,73-7,69 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 6H), 3,42 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H). EM (ESI+): 507,0. HPLC (máx. absor.) 92,29 %; tR: 2,94 min.</p>
<p><b>Ejemplo 219: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-feniletil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,71 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H), 0,91 (s, 9H). EM (ESI+): 501,3. HPLC (máx. absor.) 96,24 %; tR: 3,40 min.</p>
<p><b>Ejemplo 220: 5,5-dióxido de 1-[1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,71 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H), 0,91 (s, 9H). EM (ESI+): 501,3. HPLC (máx. absor.) 96,24 %; tR: 3,40 min.</p>
<p><b>Ejemplo 222: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

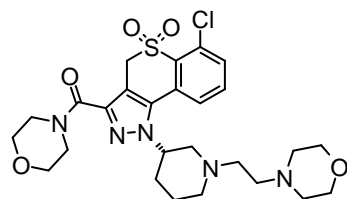
	<p>13 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): □ 8,18-8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79-7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (m, 6H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H). EM (ESI+): 513,0. HPLC (máx. absor.) 97,57 %; tR: 2,76 min.</p>
<p><b>Ejemplo 223: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butil]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>10 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,05-8,03 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 3H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 6H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 3H), 1,78 (m, 2H). MS (ESI+): 595,0. HPLC (máx. absor.) 95,52 %; tR: 3,59 min.</p>
<p><b>Ejemplo 225: 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(2-metoxietoxi)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>74 mg (74 %) del compuesto del título como un semisólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): □ 8,17-8,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (m, 6H), 3,65-3,59 (m, 4H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 2H). EM (ESI+): 519,3. HPLC (máx. absor.) 98,77 %; tR: 2,59 min.</p>
<p><b>Ejemplo 253: N,N-dimetil-2-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il]etanamina</b></p>	
	<p>13 mg del compuesto del título como un sólido pegajoso de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): □ 8,15-8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 6,64-7,62 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,80 (m, 7H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,63 (m, 6H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 3H). EM (ESI+): 488,3. HPLC (máx. absor.) 95,34 %; tR: 3,79 min.</p>
<p><b>Ejemplo 258: 5,5-dióxido de 1-[1-(3-metoxipropil)azepan-4-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>14 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): □ 8,17-8,15 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,14 (sa, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,03-2,82 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H). EM (ESI+): 503,3. HPLC (máx. absor.) 99,02 %; tR: 2,57 min.</p>

**Ejemplo 259: 5,5-dióxido de 1-(2-isopropilfenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

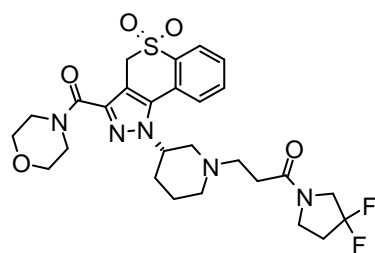
13,9 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □ 8,17-8,15 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,14 (sa, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,47 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,03-2,82 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 503,3. HPLC (máx. absor.): 99,0 %; tR 2,57 min.

**Ejemplo 309: 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

35 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): □□7,84-7,90 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,66 (sa, 1H), 3,94 (sa, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,49-3,52 (m, 4H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 1,69-2,47 (m, 14H). EM (ESI<sup>+</sup>): 563,8.

**Ejemplo 386: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

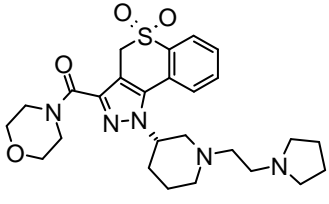
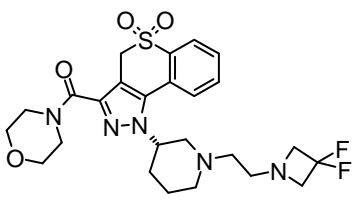
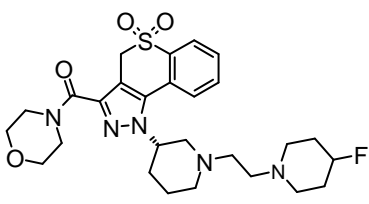
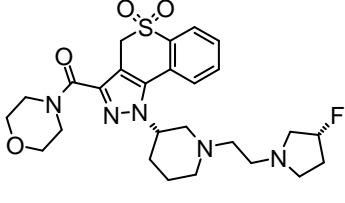
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-cloro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 853 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): □□7,91-7,82 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,74-4,58 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 2H), 3,79-3,57 (m, 6H), 3,57-3,41 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,19-1,83 (m, 3H), 1,83-1,54 (m, 2H). EM (ESI): 564,5. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR 6,21 min. [□]<sup>25</sup> D +1,17 (1,1; EtOH).

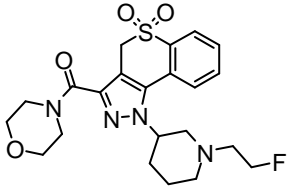
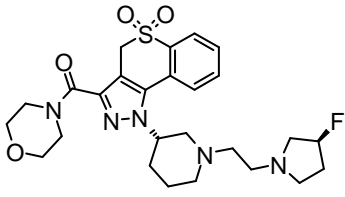
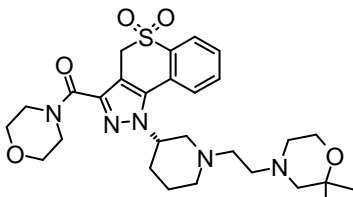
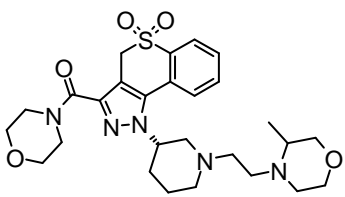
**Ejemplo 441: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

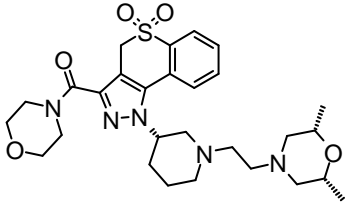
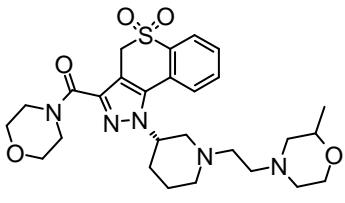
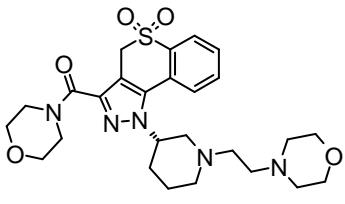
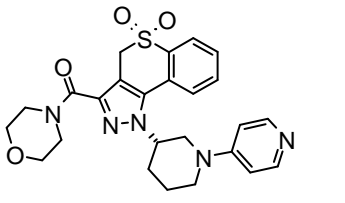
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 70 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06 (dd, *J* = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,84-4,67 (m, 3H), 3,98-3,85 (m, 3H), 3,74-3,60 (m, 8H), 3,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,49-2,26 (m, 5H), 2,18-1,59 (m, 5H). EM (ESI<sup>+</sup>): 578,6. HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 2,32 min.

**Ejemplo 450: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

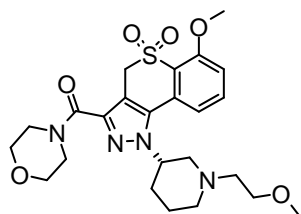


	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 40 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 4H), 3,34 (s, 8H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,22-1,86 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 514,4. HPLC (máx. absor.) 92,8 %; tR: 5,91 min.</p>
<p><b>Ejemplo 362: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 160 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 11,7, 4,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,91 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,54 (t, <i>J</i> = 12,5 Hz, 4H), 3,17 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 2,89 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,64 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,21-1,85 (m, 3H), 1,77 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,59 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 536,3.</p>
<p><b>Ejemplo 363: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 210 mg (74 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 3H), 4,73 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,22 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,61-2,35 (m, 8H), 2,27 (s, 2H), 2,17-1,87 (m, 4H), 1,87-1,53 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 79,1 %; tR: 2,30 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 546,4.</p>
<p><b>Ejemplo 364: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-[2-(3-fluoropiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 190 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,33 (s, 4H), 3,21 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 3,00-2,67 (m, 3H), 2,67-2,35 (m, 9H), 2,26 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 2,19-1,57 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 67,6 %; tR: 1,82 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 532,4.</p>
<p><b>Ejemplo 221: 5,5-dióxido de 1-[1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

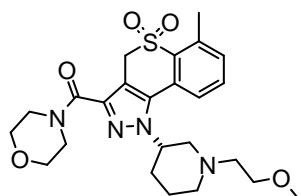
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 30 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,18-8,17 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,65-7,61 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,79-4,61 (m, 4H), 4,55-4,53 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (m, 6H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,03-3,06 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,77-2,80 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,57 (m, 1H). HPLC (máx. absor.): 97,23 %; tR 2,32 min. EM (ESI+): 463,0.</p>
<p><b>Ejemplo 367: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-(2-((3R)-3-fluoropiperidin-1-il)etil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 135 mg (48 %) del compuesto del título como un espuma sólida de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,61 (m, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,04-2,54 (m, 7H), 2,09 (m, 4H), 1,97-1,63 (m, 4H). EM (ESI+): 532,3</p>
<p><b>Ejemplo 370: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-(2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 130 mg (74 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,75 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 4,79 (s, 3H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 6H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 4H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,19-1,65 (m, 8H), 1,06 (d, J = 3,3 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,37 min. EM (ESI+): 558,5.</p>
<p><b>Ejemplo 377: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-(2-(3-metilmorfolin-4-il)etil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 190 mg (84 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 3,3, 10,6 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,02-2,55 (m, 5H), 2,48-1,90 (m, 8H), 1,85-1,61 (m, 3H), 1,83 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 1,92 min. EM (ESI+): 544,4.</p>
<p><b>Ejemplo 378: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 75 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,51-3,38 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,29-1,91 (m, 4H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,09 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 1 (dd, <i>J</i> = 2,1, 6,2 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,0 %; t<sub>R</sub>: 1,94 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 558,4.</p>
<p><b><u>Ejemplo 385: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(2-metilmorfolin-4-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 190 mg (84 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09-8,02 (m, 1H), 7,98-7,81 (m, 2H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 7H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,76-2,54 (m, 3H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,19-1,55 (m, 8H), 0,99 (dd, <i>J</i> = 2,7, 6,3 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; t<sub>R</sub>: 2,55 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 544,4.</p>
<p><b><u>Ejemplo 345: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 195 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 5,06-4,55 (m, 3H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 6H), 3,55-3,46 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 2,46-2,24 (m, 7H), 2,21-1,85 (m, 3H), 1,84-1,61 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; t<sub>R</sub> 1,54 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -3,79 (c 1,06; DCM).</p>
<p><b><u>Ejemplo 468: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-piridin-4-il]-piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 85 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,14-8,12 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 8,07-8,05 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 1H), 6,85-6,84 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 4,91 (sa, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,28-4,24 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 3H), 3,66-3,60 (m, 5H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,23-1,80 (m, 5H). EM (ESI<sup>+</sup>): 494,2. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; t<sub>R</sub>: 2,12 min.</p>
<p><b><u>Ejemplo 406: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)etil]-piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	

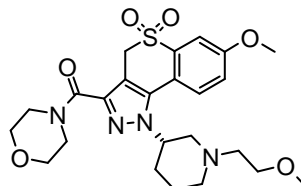
	<p>62 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,98-7,91 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,64 (sa, 1H), 4,24 (sa, 2H), 3,90 (sa, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,09-1,66 (m, 6H). EM (ESI+): 529,3. HPLC (máx. absor.) 96,5 %; tR: 2,00 min.</p>
<p><b>Ejemplo 413: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>27 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,27 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,71 (sa, 1H), 3,92 (sa, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,21 (sa, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 1,70-2,43 (m, 14H). EM (ESI+): 548,4.</p>
<p><b>Ejemplo 414: 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il}-6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>37 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,74 (sa, 1H), 3,91 (sa, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,58-3,49 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 4H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,12-1,66 (m, 6H). EM (ESI+): 519,3. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 2,05 min.</p>
<p><b>Ejemplo 349: enantiómero A de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 93 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,87-7,93 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 5,28 (sa, 1H), 4,92 (sa, 2H), 3,09-3,84 (m, 24H), 1,91-2,28 (m, 4H) MS (ESI+): 548,4. HPLC (máx. absor.) 98,1 %; tR 2,27 min. HPLC (Chiralpak OZ-3, MeOH/0,1 % DEA, máx. absor.): tR 22,54 min.</p>
<p><b>Ejemplo 350: enantiómero B de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 20 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 548,4. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR 2,23 min. HPLC (Chiralpak OZ-3, MeOH/0,1 % DEA, máx. absor.): 100,0 %; tR 18,14 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0,34 (1,2; EtOH).</p>

**Ejemplo 428: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 37 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,86-7,80 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,44-3,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,10-1,69 (m, 5H). EM (ESI<sup>+</sup>): 505,4. HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 1,68 min.

**Ejemplo 467: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

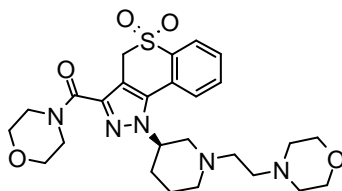
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metil-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 33 mg (34 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,06-1,65 (m, 5H). EM (ESI<sup>+</sup>): 489,3. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 2,05 min.

**Ejemplo 394: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 30 mg (94 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 10,70 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,53 (m, 13H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,08 (t, *J* = 34,5 Hz, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 505,3. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 2,39 min.

**Procedimiento AH****Ejemplo 348: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5



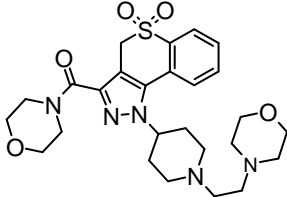
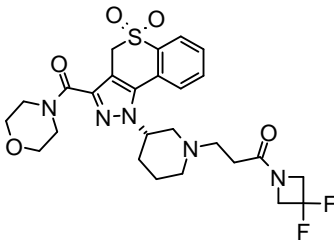
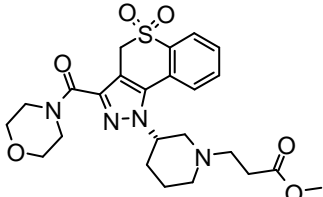
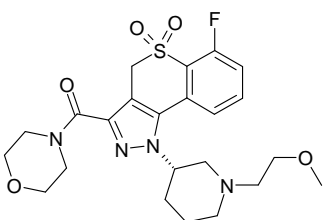
10

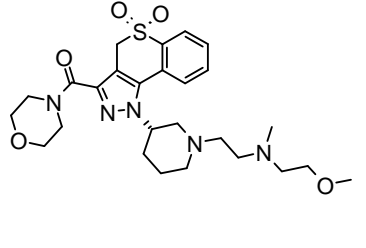
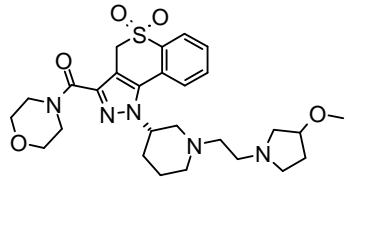
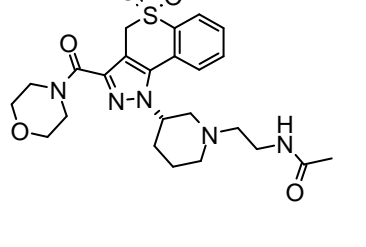
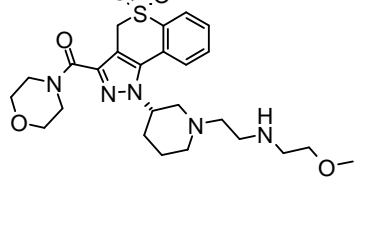
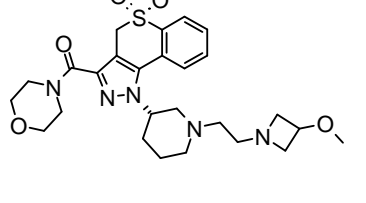
15

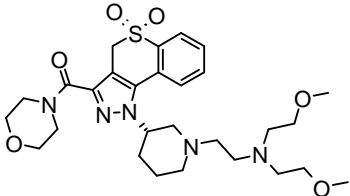
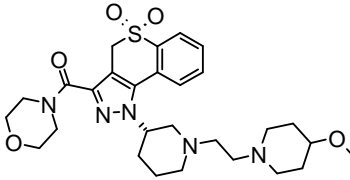
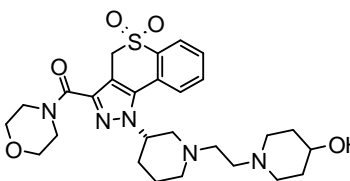
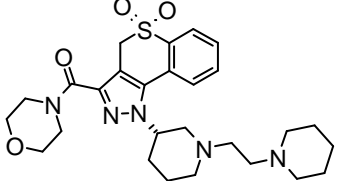
El enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (274 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.), morfolina (199 μl; 2,29 mmol; 4,00 eq.), yoduro sódico (85 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (237 mg; 1,72 mmol; 3,00 eq.) se recogen en ACN (6 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluye en DCM y se lava con agua y salmuera, a continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH del 0 al 5 %) seguido por la disolución en ACN:agua y la liofilización permite obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,94 (td, *J* = 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 5,05-4,62 (m, 3H), 4,05-3,79 (m, 2H), 3,79-3,58 (m, 6H), 3,56-3,42 (m, 4H), 3,32-3,08 (m, 3H), 2,91 (d, *J* = 10,8 Hz,

1H), 2,46-2,22 (m, 8H), 2,20-1,60 (m, 6H). EM (ESI+): 530,46. HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR 1,56 min.  $[\alpha]^{25}_D +4,20$  (c 1,09; DCM).

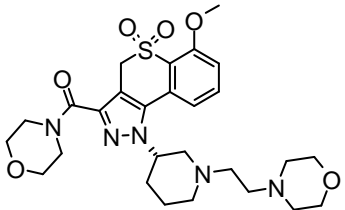
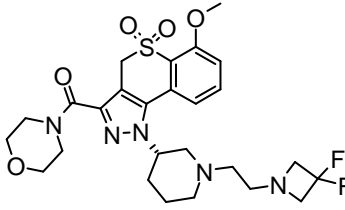
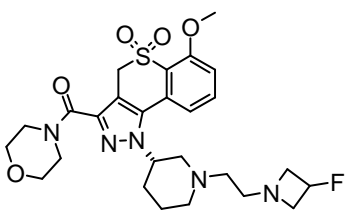
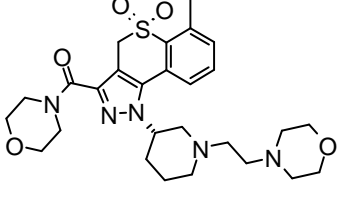
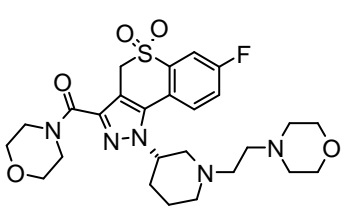
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AH

<b>Ejemplo 290: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)piperidin-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	42 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ δ 8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (c, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,60 – 3,48 (m, 4H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 6H), 2,31 – 2,00 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 74,2 %; tR: 1,65 min. EM (ESI+): 529,9.
<b>Ejemplo 429: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-oxopropil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 25 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 4,82-4,67 (m, 3H), 4,57 (t, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 5H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,48-2,25 (m, 3H), 2,19-1,65 (m, 6H). EM (ESI+): 564,3. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 2,65 min.
<b>Ejemplo 433: enantiómero B de 3-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il]propanoato de metilo</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 90 mg (75 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 4,89-4,65 (m, 3H), 4,02-3,76 (m, 3H), 3,75-3,50 (m, 9H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,08-2,79 (m, 2H), 2,78-2,55 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,26-1,53 (m, 5H). EM (ESI+): 503,4. HPLC (máx. absor.) 93,9 %; tR: 1,93 min.
<b>Ejemplo 434: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 73 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,02-7,89 (m, 1H), 7,71-7,51 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,79-4,61 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,79-3,55 (m, 6H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H), 2,00-1,58 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 2H). EM (ESI+): 493,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,92 min.
<b>Ejemplo 438: enantiómero B de 2-metoxi-N-metil-N-(2-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il]etil)etanamina</b>	

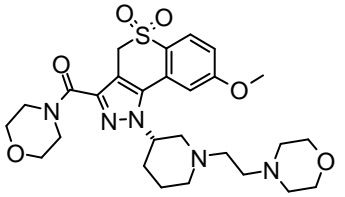
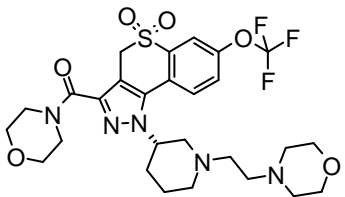
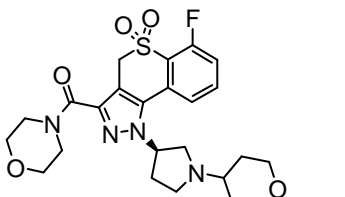
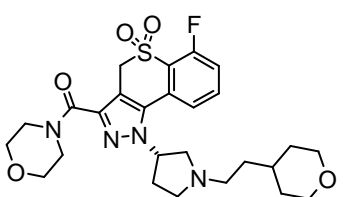
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 14 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,85-4,67 (m, 3H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 7H), 3,29-3,18 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 4H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14-1,61 (m, 6H). EM (ESI+): 532,6. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,75 min.</p>
<p><b>Ejemplo 439: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 15 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (dd, <i>J</i> = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,94 (tr, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,84-4,70 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 7H), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,12 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 4H), 2,20-1,47 (m, 8H). EM (ESI+): 544,6. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,75 min.</p>
<p><b>Ejemplo 444: enantiómero B de N-2-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H-il)]piperidin-1-il]etil]acetamida</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 61 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 4,83-4,71 (m, 3H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 5H), 3,27-3,02 (m, 4H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 3H), 2,19-1,84 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,76-1,64 (m, 1H). EM (ESI+): 502,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,84 min.</p>
<p><b>Ejemplo 445: enantiómero B de 2-metoxi-N-(2-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H-il)]piperidin-1-il]etil]etanamina</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 32 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,09-8,02 (m, 1H), 7,98-7,89 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,87-7,71 (m, 2H), 4,85-4,71 (m, 3H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 6H), 3,45-3,38 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,22-1,61 (m, 5H). EM (ESI+): 518,5. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,80 min.</p>
<p><b>Ejemplo 446: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 35 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,80-7,7 (m, 1H), 4,84-4,69 (m, 3H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 4H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 6H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,6-2,53 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,19-1,61 (m, 6H). EM (ESI+): 530,5. HPLC</p>

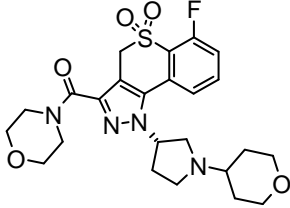
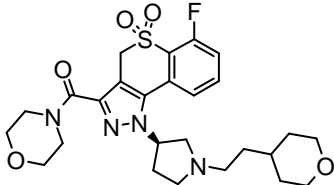
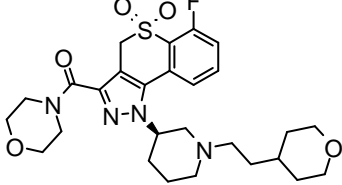
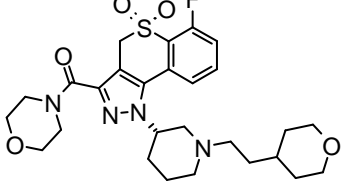
	(máx. absor.) 80,5 %; tR: 1,85 min.
<b>Ejemplo 448: enantiómero B de 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(2-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il}etil)etanamina</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 75 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,05 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,83-4,69 (m, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 5H), 3,38-3,31 (m, 8H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,16 (s, 4H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 5H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,19-1,62 (m, 6H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 576,6. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 6,17 min.
<b>Ejemplo 460: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 115 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,8 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,83-4,70 (m, 3H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 5H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,16-1,85 (m, 6H), 1,85-1,63 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 2H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 558,6. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,77 min.
<b>Ejemplo 463: enantiómero B de 1-(2-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il}etil)piperidin-4-ol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 60 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ □ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,83-4,69 (m, 3H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 5H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,46-2,3 (m, 4H), 2,17-1,85 (m, 5H), 1,84-1,54 (m, 5H), 1,39-1,20 (m, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 544,5. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 1,63 min.
<b>Ejemplo 465: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-piperidin-1-ilet)il]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 90 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 4,79 (sa, 3H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 6H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 5H), 2,19-1,86 (m, 4H), 1,85-1,52 (m, 5H), 1,52-1,29 (m, 5H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 528,3. HPLC (máx. absor.) 68,1 %; tR: 1,96 min.
<b>Ejemplo 424: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-ilet)il]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

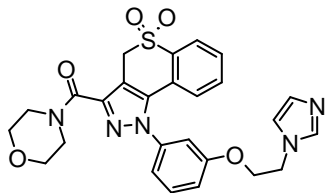


	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 164 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,85-7,80 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,56-3,49 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 7H), 2,06-1,67 (m, 6H). EM (ESI+): 560,5. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 1,52 min.</p>
<p><b>Ejemplo 442: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il}-6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 57 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,84-7,78 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,65 (s, 5H), 3,58-3,50 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 4H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 4H), 2,10-1,63 (m, 5H). EM (ESI+): 566,6. HPLC (máx. absor.) 98,1 %; tR: 1,86 min.</p>
<p><b>Ejemplo 443: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il}-6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 10 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,15 (s, 1H), 7,85-7,80 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 5,22-4,99 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,06-2,73 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,34-1,63 (m, 9H). EM (ESI+): 548,5. HPLC (máx. absor.) 95,3 %; tR: 1,53 min.</p>
<p><b>Ejemplo 471: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metil-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 83 mg (75 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,79-7,74 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,70-4,63 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (s, 7H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,43-1,64 (m, 12H). EM (ESI+): 544,4. HPLC (máx. absor.) 94,9 %; tR: 1,88 min.</p>
<p><b>Ejemplo 472: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 10 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,99-7,86 (m, 2H), 7,82 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,90-4,67 (m, 3H), 4,77 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 6H), 3,55-3,42 (m, 4H), 3,21 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 2,45-2,27 (m, 7H), 2,16-1,86 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 2H). EM (ESI+): 548,5. HPLC (máx. absor.) 66,6 %; tR 1,97 min. HPLC (Chiralpak IA, EtOH/DEA al</p>

	0,1 %, máx. absor.): 99,57 %; tR 8,87 min (enantiómero A: tR 7,81 min). $[\alpha]_D^{25}$ -1,87 (1,1; MeOH)
<b><u>Ejemplo 474: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-1-[1-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 60 mg (61 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): $\delta$ 7,95-7,86 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 6H), 3,19 (s, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,88 (d, $J$ = 10,0 Hz, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,20-1,84 (m, 6H), 1,82-1,62 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 4H). EM (ESI+): 576,4. HPLC (máx. absor.) 57,0 %; tR: 2,07 min.
<b><u>Ejemplo 382: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il]-7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 75 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): $\delta$ 7,80 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J$ = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J$ = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,73 (d, $J$ = 16,4 Hz, 3H), 3,93 (s, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,54 (t, $J$ = 12,5 Hz, 4H), 3,15 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 2,89 (d, $J$ = 9,5 Hz, 1H), 2,64 (t, $J$ = 6,2 Hz, 2H), 2,39 (t, $J$ = 8,2 Hz, 3H), 2,15-1,63 (m, 5H). EM (ESI+): 566,4. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 2,48 min.
<b><u>Ejemplo 383: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 90 mg (82 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): $\delta$ 7,79 (d, $J$ = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J$ = 13,1, 2,6 Hz, 2H), 4,74 (d, $J$ = 13,4 Hz, 3H), 3,93 (s, 5H), 3,62 (d, $J$ = 19,2 Hz, 6H), 3,56-3,43 (m, 4H), 3,21 (d, $J$ = 10,1 Hz, 1H), 2,87 (dd, $J$ = 17,1, 7,8 Hz, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,46-2,23 (m, 7H), 2,15-1,60 (m, 5H). EM (ESI+): 560,4. HPLC (máx. absor.) 64,8 %; tR: 2,04 min.
<b><u>Ejemplo 384: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]piperidin-3-il]-7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 75 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): $\delta$ 7,79 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dt, $J$ = 8,6, 2,7 Hz, 2H), 5,05-4,80 (m, 1H), 4,74 (d, $J$ = 12,0 Hz, 3H), 4,56 (s, 1H), 3,93 (s, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,25-2,98 (m, 3H), 2,90 (d, $J$ = 10,7 Hz, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,17-1,51 (m, 11H). EM (ESI+): 576,5. HPLC (máx. absor.) 68,7 %; tR: 2,03 min.
<b><u>Ejemplo 453: enantiómero B de 5,5-dióxido de 8-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 8-metoxi-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-yl]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 23 mg del compuesto del título como una espuma de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,98 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 2H), 4,74 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,65 (m, 5H), 3,57-3,42 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 6H), 2,20-1,87 (m, 4H), 1,73 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 560,3. HPLC (máx. absor.) 66,6 %; tR: 1,81 min.</p>
<p><b>Ejemplo 490: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-morfolin-4-iletil)-piperidin-3-yl]-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-(trifluorometoxi)-1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-yl]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 121 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,04-7,92 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 6H), 3,58-3,42 (m, 4H), 3,29-3,16 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 7H), 2,20-1,57 (m, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 614,3. HPLC (máx. absor.) 99,9 %; tR: 5,01 min.</p>
<p><b>Ejemplo 353: enantiómero A de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirrolidin-3-yl]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-yl-1,4-dihidrotiocromeno- [4,3-c]pirazol para obtener 217 mg (81 %) del compuesto del título como un sólido de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 11,86-11,76 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,68-3,56 (m, 8H), 3,37-3,23 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,13-1,71 (m, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 505,33. HPLC (máx. absor.) 98,2 %; tR 2,27 min. HPLC (Chiralcel OJ-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): tR 5,49 min. [□]<sup>25</sup> D +12,53 (c 1,1; EtOH)</p>
<p><b>Ejemplo 354: enantiómero B de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil)pirrolidin-3-yl]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-yl-1,4-dihidrotiocromeno- [4,3-c]pirazol para obtener 210 mg (85 %) del compuesto del título como un polvo de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 11,48-11,36 (m, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,65-7,58 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 2H), 4,03-3,80 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 8H), 3,39-3,21 (m, 4H), 2,86-2,56 (m, 3H), 1,79-1,51 (m, 6H), 1,27-1,12 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 533,4. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR 2,55 min. [□]<sup>25</sup> D -13,18 (c 1,56; EtOH). HPLC (Chiralcel OJ-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 98,94 %; tR 9,01 min.</p>
<p><b>Ejemplo 355: enantiómero B de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirrolidin-3-yl]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 178 mg (72 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 11,86-11,76 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,68-3,56 (m, 8H), 3,37-3,23 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,13-1,71 (m, 4H). EM (ESI+): 505,4. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR 2,31 min. HPLC (Chiralcel OJ-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 98,21 %; tR 5,96 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -13,78 (c 1,09; EtOH).</p>
<p><b>Ejemplo 356: enantiómero A de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]pirrolidin-3-il}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 230 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 11,48-11,36 (m, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,65-7,58 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,03-3,80 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 8H), 3,39-3,21 (m, 4H), 2,86-2,56 (m, 3H), 1,79-1,51 (m, 6H), 1,27-1,12 (m, 2H). EM (ESI+): 533,43. HPLC (máx. absor.) 96,4 %; tR 2,51 min. HPLC (Chiralcel OJ-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): tR 11,20 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +12,77 (c 1,38; EtOH).</p>
<p><b>Ejemplo 343: enantiómero A de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 167 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 10,78 (sa, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 5,32 (sa, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,84-3,79 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 7H), 3,30-3,16 (m, 5H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 4H), 1,69-1,35 (m, 5H), 1,23-1,15 (m, 2H). EM (ESI+): 547,4. HPLC (máx. absor.) 97,7 %; tR: 2,61 min.</p>
<p><b>Ejemplo 344: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 152 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 10,75 (sa, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 5,32 (sa, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 7H), 3,30-3,13 (m, 5H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,23-1,12 (m, 2H). EM (ESI+): 547,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,63 min.</p>

**Procedimiento AJ****Ejemplo 360: 5,5-dióxido de 1-{3-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5

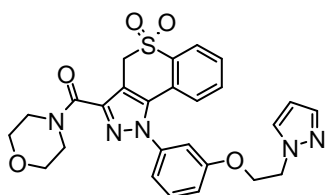
A una suspensión de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4*H*)-il]fenol (206,5 mg; 0,49 mmol; 1 eq.), carbonato de potasio (401,6 mg; 2,91 mmol; 5,99 eq.) y yoduro sódico (11,7 mg; 0,08 mmol; 0,16 eq.) en DMF (4 ml) se añade clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-imidazol (158,4 mg; 0,95 mmol; 1,95 eq.). La suspensión se agita a 80 °C durante 2 días, a continuación en el microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y después con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se elimina al vacío para obtener un residuo de color marrón. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 98/2 a 0/100) se obtiene el compuesto del título como un polvo esponjoso de color amarillo. RMN 1H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,07-7,98 (m, 1H), 7,73-7,55 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 3H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,44-4,22 (m, 4H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,75-3,55 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 93,5 %; tR: 2,48 min. EM (ESI+): 520,4.

10

15

**Ejemplo 340: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-{3-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

20



25

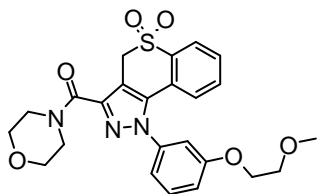
30

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AJ se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-{3-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi]fenil}-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1 (4*H*)-il]fenol y 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirazol para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN 1H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,07-7,97 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,70-7,54 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,26-6,18 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 4,14 min. EM (ESI+): 520,3.

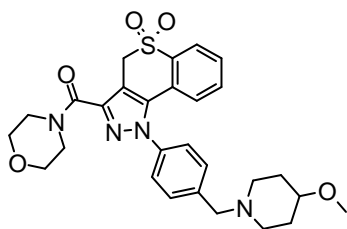
**Ejemplo 341: 5,5-dióxido de 1-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

35

40



Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AJ se obtiene 5,5-dióxido de 1-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]fenol y 2-bromoetil metileter para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,09-7,96 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,29-7,11 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 1H), 6,97-6,82 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,25-4,08 (m, 2H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,79-3,53 (m, 8H), 3,29 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 3,53 min. EM (ESI+): 484,3. p.f. = [142-144] °C en Optimelt.

**Procedimiento AK:****Ejemplo 168: 5,5-dióxido de 1-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

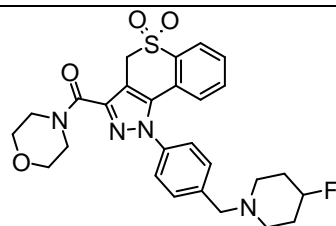
5

10

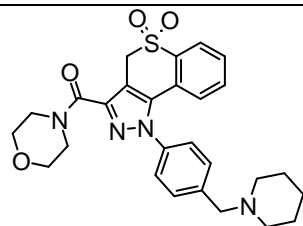
15

A una solución de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]bencilmetanosulfonato (230 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) en DMF (10 ml) se añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184 mg; 1,33 mmol; 3 eq.) y 4-metoxipiperidina (102 mg; 0,89 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 30 min, a continuación se diluye con agua, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El solvente se elimina y el residuo se purifica mediante MD-Autoprep para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 6H), 6,88-6,85 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,23 min. EM (ESI+): 537,0.

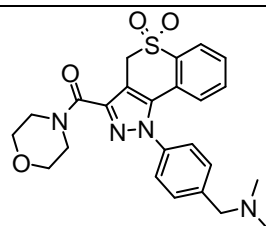
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AK

**Ejemplo 167: 5,5-dióxido de 1-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

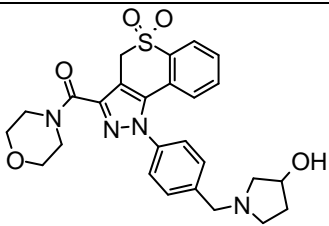
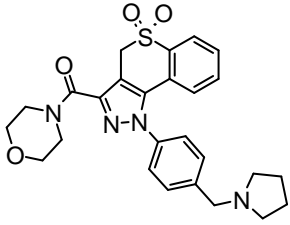
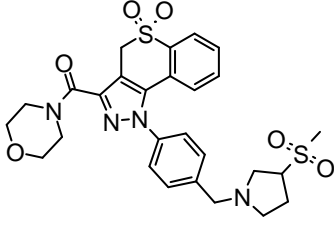
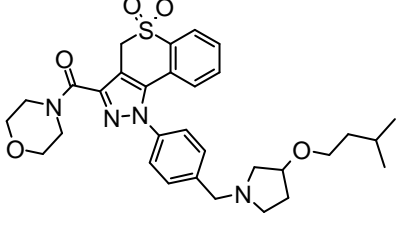
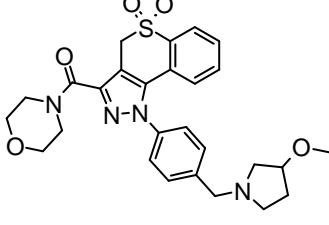
110 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,27 min. EM (ESI+): 524,8.

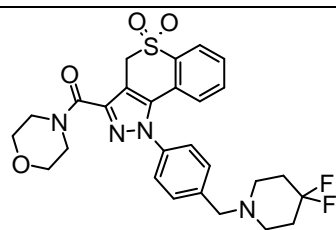
**Ejemplo 169: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

42 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,46 (m, 6H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 2,41-2,35 (m, 4H), 1,57-1,38 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,25 min. EM (ESI+): 507,1.

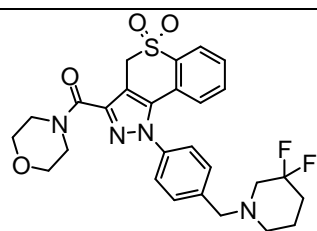
**Ejemplo 226: N,N-dimetil-1-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metanamina**

18 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,47 (m, 6H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 2,20 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 1,90 min. EM (ESI+): 466,8.

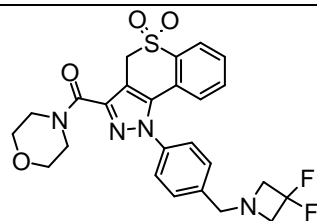
<b>Ejemplo 227: 1-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}-pirrolidin-3-ol</b>	
	20 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,46 (m, 6H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 8H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,2 %; tR: 1,85 min. EM (ESI+): 508,8.
<b>Ejemplo 228: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,46 (m, 6H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 8H), 1,75-1,71 (m, 4H), 2,50-2,47 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 2,01 min. EM (ESI+): 492,8.
<b>Ejemplo 229: 5,5-dióxido de 1-[4-{3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il}metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	32 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,71-7,44 (m, 6H), 6,88-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,90-3,56 (m, 9H), 2,95 (s, 3H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 2,55 min. EM (ESI+): 571,0.
<b>Ejemplo 233: 5,5-dióxido de 1-[4-{3-(3-metilbutoxi)pirrolidin-1-il}metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	82 mg del compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,11-7,96 (m, 1H), 7,72-7,39 (m, 6H), 6,92-6,77 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,12-3,85 (m, 3H), 3,85-3,53 (m, 8H), 3,47-3,21 (m, 2H), 2,87-2,33 (m, 4H), 2,15-1,92 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 2H), 1,36 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 0,86 (dd, J = 6,6; 1,8 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,78 min. EM (ESI+): 578,9; p.f. = [120-123] °C en Optimelt;
<b>Ejemplo 267: 5,5-dióxido de 1-[4-{3-(metoxipirrolidin-1-il)metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	264 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,70-7,43 (m, 6H), 6,90-6,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05-3,84 (m, 3H), 3,80-3,54 (m, 8H), 3,17 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,9 %; tR: 2,61 min. EM (ESI+): 522,8.

**Ejemplo 268: 5,5-dióxido de 1-{4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

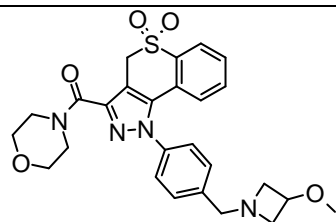
426 mg (83 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,70-7,44 (m, 6H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 8H), 2,62-2,51 (m, 4H), 2,10-1,84 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,82 min. EM (ESI+): 542,8.

**Ejemplo 269: 5,5-dióxido de 1-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

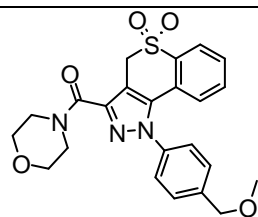
455 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,74 min. EM (ESI+): 542,8. Análisis de CHN: [C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>2</sub>] Corregido: C58,79 %, H5,30 %, N10,16 %; Encontrado: C58,93 %, H5,35 %, N10,11 %.

**Ejemplo 271: 5,5-dióxido de 1-{4-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

276 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,69-7,44 (m, 6H), 6,88-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,87 (sa, 2H), 3,78-3,55 (m, 10H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 2,15 min. EM (ESI+): 514,8. p.f. = [218-220] °C en Optimelt.

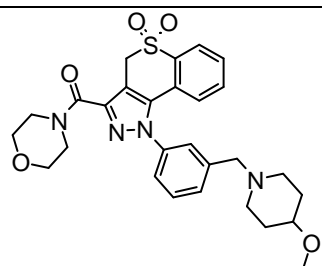
**Ejemplo 272: 5,5-dióxido de 1-{4-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

317 mg (81 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06-8,00 (m, 1H), 7,68-7,43 (m, 6H), 6,86-6,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,07-3,90 (m, 3H), 3,75-3,58 (m, 8H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 2,13 min. EM (ESI+): 508,8.

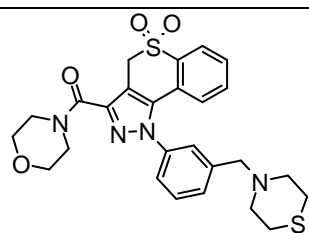
**Ejemplo 278: 5,5-dióxido de 1-{4-(metoximetil)fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

93,9 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,69-7,48 (m, 6H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,04-4,89 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 6H), 3,38 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 3,36 min. EM (ESI+): 454,1. Análisis de CHN: [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S] Corregido: C60,91 %, H5,11 %, N9,27 %; Encontrado: C60,30 %, H5,06 %, N9,22 %.

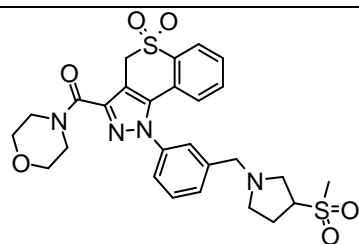


**Ejemplo 234: 5,5-dióxido de 1-{3-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

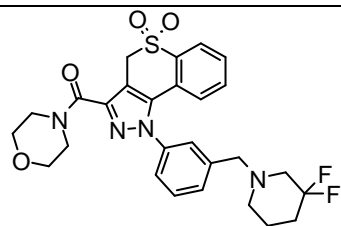
116 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-7,98 (m, 1H), 7,70-7,45 (m, 5H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 6H), 3,51 (sa, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,19-1,39 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 2,23 min. EM (ESI+): 537,0.

**Ejemplo 236: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

96 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,71-7,45 (m, 5H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,88-6,75 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 8H), 2,67-2,41 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 2,24 min. EM (ESI+): 524,7.

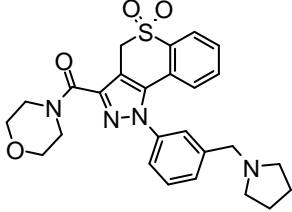
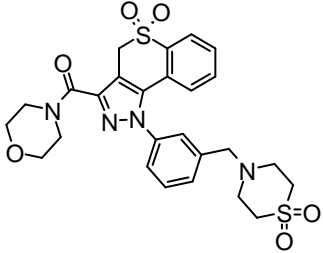
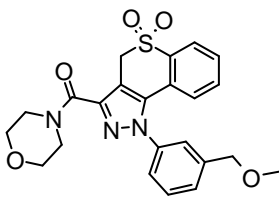
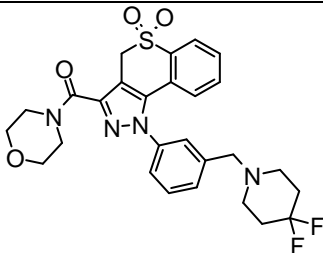
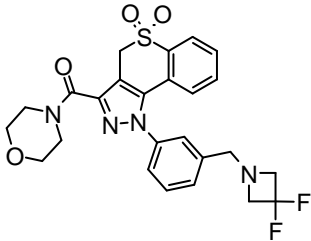
**Ejemplo 243: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

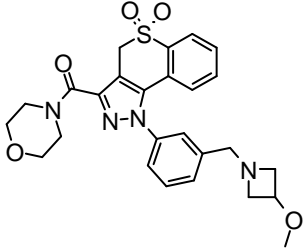
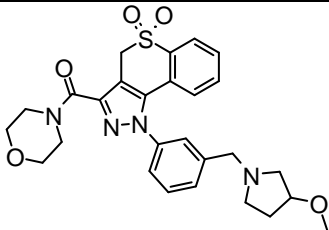
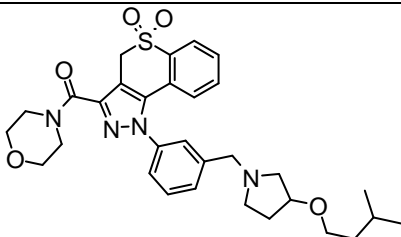
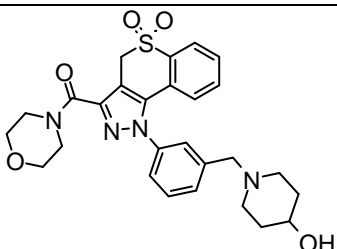
51 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,71-7,53 (m, 4H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,91-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,05-3,86 (m, 2H), 3,82-3,55 (m, 9H), 2,86 (s, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,16-1,94 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96,8 %; tR: 2,16 min. EM (ESI+): 571,0.

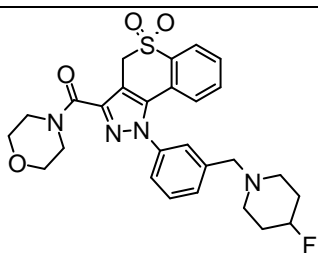
**Ejemplo 244: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

11 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-7,95 (m, 1H), 7,72-7,45 (m, 5H), 7,45-7,33 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,09-3,83 (m, 2H), 3,83-3,52 (m, 8H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 2H), 1,99-1,72 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96,8 %; tR: 2,35 min. EM (ESI+): 543,1.

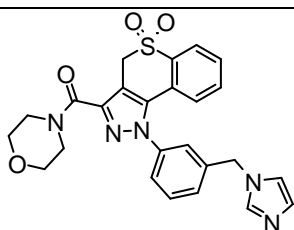
**Ejemplo 245: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

	<p>23 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,71-7,51 (m, 4H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,80-3,51 (m, 8H), 2,46-2,29 (m, 4H), 1,75-1,54 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 96,6 %; tR: 2,06 min. EM (ESI+): 493,0</p>
<p><b>Ejemplo 247: 5,5-dióxido de 1-{3-[(1,1-dioxido-2-morfolin-4-yl)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>88 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-7,96 (m, 1H), 7,75-7,48 (m, 5H), 7,48-7,38 (m, 1H), 6,90-6,76 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,06-3,85 (m, 2H), 3,85-3,51 (m, 8H), 3,12-3,16 (m, 4H), 3,16-2,72 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 69,0 %; tR: 2,81 min. EM (ESI-): 555,1.</p>
<p><b>Ejemplo 248: 5,5-dióxido de 1-{3-(metoximetil)fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>70 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09-7,95 (m, 1H), 7,74-7,52 (m, 4H), 7,52-7,40 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,77-3,53 (m, 6H), 3,29 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 3,36 min. EM (ESI+): 453,7. p.f. = [161-164] °C en Optimelt. Análisis de CHN: [C23H23N3O5S] Corregido: C60,91 %, H5,11 %, N9,27 %; Encontrado: C60,28 %, H5,08 %, N8,95 %.</p>
<p><b>Ejemplo 260: 5,5-dióxido de 1-{3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b> (sal clorhidrato)</p>	
	<p>43 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27-10,92 (sa, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,94-7,48 (m, 6H), 7,00-6,88 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,56-4,33 (m, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,86-3,32 (m, 8H), 3,25-2,93 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 94,3 %; tR: 2,41 min. EM (ESI+): 542,7.</p>
<p><b>Ejemplo 261: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>21 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,72-7,53 (m, 4H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,75-3,48 (m, 10H). HPLC (máx. absor.) 96,0 %; tR: 2,20 min. EM (ESI+): 514,7.</p>
<p><b>Ejemplo 262: 5,5-dióxido de 1-{3-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-</b></p>	

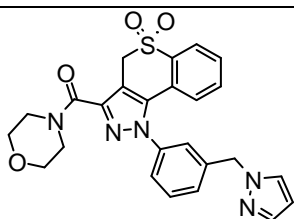
<b><u>dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	25 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,08-10,68 (m, 1H), 8,13-7,98 (, 1H), 7,88-7,51 (m, 6H), 6,94-6,78 (m, 1H), 4,92 (sa, 2H), 4,57-4,36 (m, 2H), 4,36-4,08 (m, 2H), 4,08-3,80 (m, 2H), 3,80-3, (m, 8H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,22 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,4 %; tR: 2,15 min. EM (ESI+): 508,7.
<b><u>Ejemplo 266: 5,5-dióxido de 1-(3-[(3-metoxipirrolidin-1-il)metil]fenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	303 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,07-7,98 (m, 1H), 7,70-7,51 (m, 4H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,76-3,55 (m, 8H), 3,11 (s, 3H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,9 %; tR: 2,13 min. EM (ESI+): 522,8.
<b><u>Ejemplo 235: 5,5-dióxido de 1-(3-[(3-(3-metilbutoxi)pirrolidin-1-il)metil]fenil)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	97 mg del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,70-7,42 (m, 6H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,07-3,82 (m, 3H), 3,82-3,53 (m, 8H), 3,33-3,18 (m, 2H), 2,77-2,61 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,04-2,82 (m, 1H), 2,71-1,42 (m, 2H), 1,43-1,25 (m, 2H), 0,91-0,76 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 3,26 min. EM (ESI+): 579,1.
<b><u>Ejemplo 237: 1-(3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil)-piperidin-4-ol</u></b>	
	101 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,74-7,43 (m, 5H), 7,41-7,29 (m, 1H), 6,90-6,76 (m, 1H), 4,91 (sa, 2H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,78-3,56 (m, 6H), 3,50 (sa, 2H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,39-1,15 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR: 2,46 min. p.f. = [121-130] °C en Optimelt. EM (ESI+): 523,1.

**Ejemplo 242: 5,5-dióxido de 1-[3-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

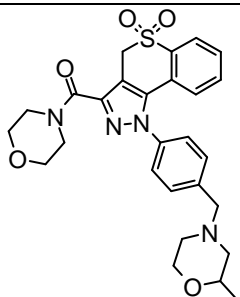
53 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09-7,97 (m, 1H), 7,73-7,45 (m, 5H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,81-4,48 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,79-3,58 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97,1 %; tR: 2,28 min. EM (ESI+): 525,1.

**Ejemplo 291: 5,5-dióxido de 1-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

37 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07-7,99 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 2,13 min. EM (ESI+): 490,2.

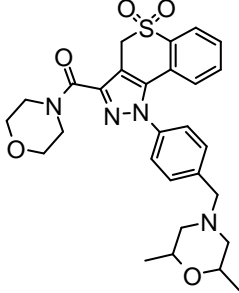
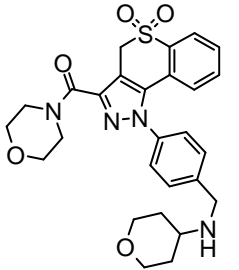
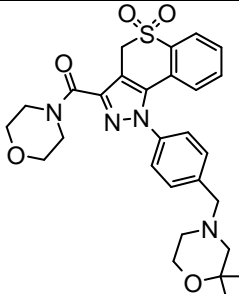
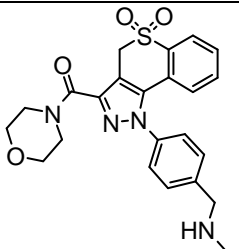
**Ejemplo 292: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

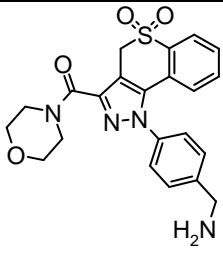
27 mg (11 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,69-7,41 (m, 6H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,76-3,54 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 3,22 min. EM (ESI+): 490,2.

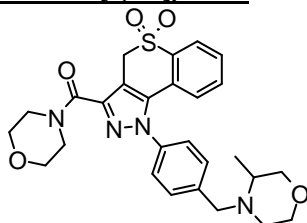
**Ejemplo 432: 5,5-dióxido de 1-[4-[(2-metilmorfolin-4-il)metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

123 mg (95 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,69-7,44 (m, 6H), 7,88-7,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,83-3,38 (m, 11H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 3H). EM (ESI+): 523,4. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 2,21 min.

**Ejemplo 435: 5,5-dióxido de 1-[4-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

	<p>62 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06-7,97 (m, 1H), 7,70-7,42 (m, 6H), 6,88-6,78 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,76-3,50 (m, 10H), 2,82-2,62 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 2H), 1,14-0,93 (m, 6H). EM (ESI+): 537,4. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 2,29 min.</p>
<p><b><u>Ejemplo 436: N-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}-tetrahidro-2H-piran-4-amina</u></b></p>	
	<p>95 mg (73 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,70-7,51 (m, 4H), 7,51-7,39 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 4H), 3,77-3,53 (m, 6H), 3,33-3,18 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,39-2,10 (sa, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,40-1,19 (m, 2H). EM (ESI+): 523,4. HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 5,76 min.</p>
<p><b><u>Ejemplo 437: 5,5-dióxido de 1-{4-[3-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>93 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-7,96 (m, 1H), 7,70-7,43 (m, 6H), 6,87-6,77 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05-3,86 (m, 2H), 3,79-3,58 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,20 (sa, 2H), 1,18 (s, 6H). EM (ESI+): 537,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,26 min.</p>
<p><b><u>Ejemplo 449: N-metil-1-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metamina</u></b></p>	
	<p>21 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-7,96 (m, 1H), 7,71-7,52 (m, 4H), 7,52-7,41 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06-3,88 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,75-3,55 (m, 6H), 2,32 (s, 3H). EM (ESI+): 453,4. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 1,90 min.</p>
<p><b><u>Ejemplo 470: N-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}-tetrahidrofuran-3-amina</u></b></p>	

	<p>289 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-7,98 (m, 1H), 7,70-7,54 (m, 4H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,92-6,83 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,19-3,79 (m, 6H), 3,79-3,51 (m, 6H). EM (ESI+): 439,3. HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 1,83 min.</p>
---	--

**Procedimiento AL****Ejemplo 357: 5,5-dióxido de 1-(4-[(3-metilmorfolin-4-il)metil]fenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5

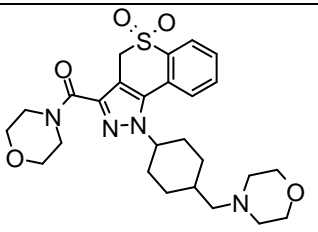
A una solución de {4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil}metanol (123 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) y DIEA (330 µl; 1,93 mmol; 2,56 eq.) en DCM (13ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (75 µl; 0,97 mmol; 1,3 eq.) a 0 °C. La solución se agita durante 30 min y se deja atemperar hasta TA. Transcurrido este tiempo, se añade una suspensión de yoduro sódico (32 mg; 0,21 mmol; 0,28 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336 mg; 2,43 mmol; 3,22 eq.) y 3-metilmorfolina (166 µl; 1,51 mmol; 2 eq.) en DMF (50 ml) sobre la mezcla de sulfonilcloruro. La suspensión resultante se agita a 80 °C durante 2 h y transcurrido este tiempo se añade agua tras volver a TA. El producto se extrae con DCM y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se purifica mediante MD-Autoprep y, a continuación, se tritura en una mezcla de DCM y pentano para obtener el compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,02-7,98 (m, 1H), 7,69-7,43 (m, 6H), 6,87-6,79 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,79-3,56 (m, 8H), 3,56-3,41 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,1 %; tR 2,09 min. HPLC (máx. absor.) 76,8 %; tR 2,15 min. EM (ESI+): 523,4.

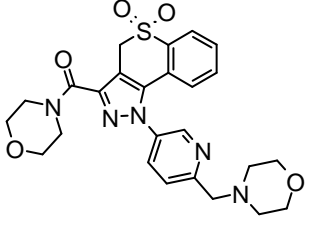
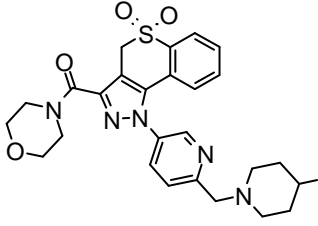
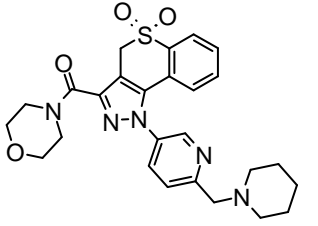
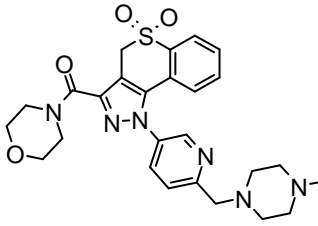
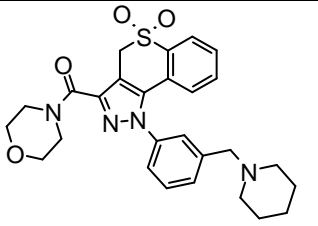
10

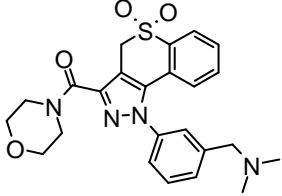
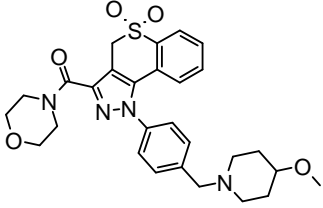
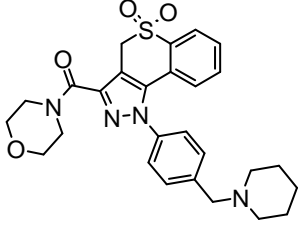
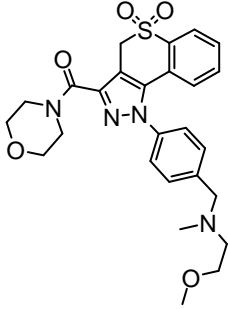
15

Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AL

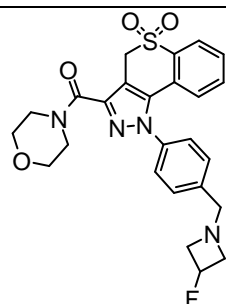
20

<b>Ejemplo 215: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)ciclohexil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	
	<p>3,4 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 8,03-8,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,90-7,73 (m, 1H), 7,73-7,70 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,94 (sa, 6H), 3,57-3,56 (m, 4H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). EM (ESI+): 515,5.</p>
<b>Ejemplo 216: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b>	

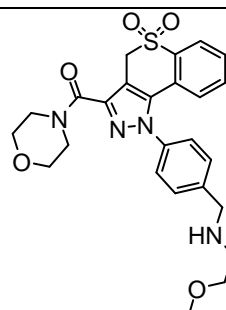
	<p>4,5 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,70 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 3H), 6,91-6,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,63-3,60 (m, 6H), 2,48-2,49 (m, 4H). EM (ESI+): 510,0. HPLC (máx. absor.) 94,76 %; tR: 2,36 min.</p>
<p><b>Ejemplo 217: 5,5-dióxido de 1-{6-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>8 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,70 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,62 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). EM (ESI+): 526,0. HPLC (máx. absor.) 95,95 %; tR: 2,59 min.</p>
<p><b>Ejemplo 251: 5,5-dióxido de 1-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>2 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,69 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 3H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 8H), 2,53 (m, 6H), 2,43 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). EM (ESI+): 508,0. HPLC (máx. absor.) 95,22 %; tR: 2,49 min.</p>
<p><b>Ejemplo 252: 5,5-dióxido de 1-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>12 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,70-8,70 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 3H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 7H), 3,31 (m, 1H), 2,49 (m, 4H). EM (ESI+): 523,0. HPLC (máx. absor.) 96,64 %; tR: 2,16 min.</p>
<p><b>Ejemplo 178: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[3-(piperidin-1-il-metil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02-8,0 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,47 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 6,82-6,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,36 (m, 6H). EM (ESI+): 507,0. HPLC (máx. absor.) 95,51 %; tR: 2,73 min.</p>
<p><b>Ejemplo 179: <i>N,N</i>-dimetil-1-{3-[3-(morfolin-4-il-carbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]fenil}metamina</b></p>	

	<p>sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02-8,00 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,48 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 6,82-6,81 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,11 (m, 6H). EM (ESI+): 467,0. HPLC (máx. absor.) 98,03 %; tR: 2,49 min.</p>
<p><b>Ejemplo 168: 5,5-dióxido de 1-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>24 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,01-7,99 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,47-7,45 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82-6,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H). EM (ESI+): 537,0. HPLC (máx. absor.) 94,67 %; tR: 2,70 min.</p>
<p><b>Ejemplo 169: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>24 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,01-7,99 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 2H), 6,83-6,81 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). EM (ESI+): 507,0. HPLC (máx. absor.) 96,42 %; tR: 2,69 min.</p>
<p><b>Ejemplo 426: 2-metoxi-N-metil-N-{4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}etanamina</b></p>	
	<p>80 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06-7,97 (m, 1H), 7,69-7,43 (m, 6H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,04-4,88 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 8H), 3,48 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,58 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). EM (ESI+): 511,3. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR: 6,88 min.</p>



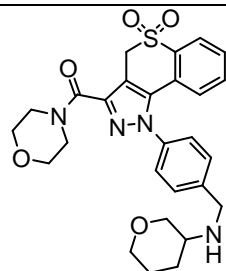
**Ejemplo 430: 5,5-dióxido de 1-{4-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]fenil}-3-(morfolín-4-ilcarbónil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

68 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-7,96 (m, 1H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,56-7,41 (m, 4H), 6,87-6,76 (m, 1H), 5,37-5,05 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06-3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,73-3,51 (m, 8H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H). EM (ESI+): 497,33. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 7,03 min.

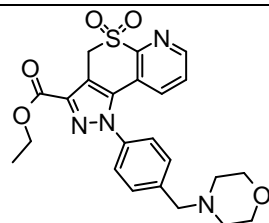
**Ejemplo 431: 2-metoxi-N-{4-[(3-(morfolín-4-ilcarbónil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}etanamina**

89 mg (76 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-7,97 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 4H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74-3,56 (m, 6H), 3,43 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H). EM (ESI+): 497,4. HPLC (máx. absor.) 97,3 %; tR: 2,03 min.

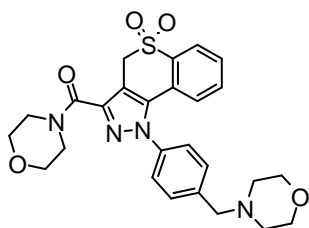
**Ejemplo 455: N-{4-[(3-(morfolín-4-ilcarbónil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil}tetrahidro-2H-piran-3-amina**

83 mg del compuesto del título como un polvo de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,09-7,96 (m, 1H), 7,71-7,51 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 2H), 6,89-6,77 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 3H), 3,77-3,54 (m, 7H), 3,31-3,17 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,55-1,36 (m, 1H), 1,36-1,18 (m, 1H). EM (ESI+): 523,23. HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 2,15 min.

**Compuesto intermedio X: 5,5-dióxido de 1-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidropirazolo-[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridín-3-carboxilato de etilo**

120 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,70-8,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,20-7,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 3,59 (m, 6H), 2,40 (m, 4H), 1,34-1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI+): 469,0

**Ejemplo 137: 5,5-dióxido de 3-(morfolín-4-ilcarbónil)-1-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

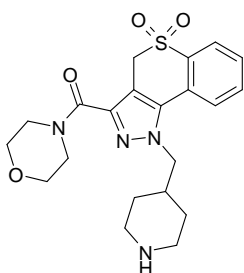


5 A una suspensión de 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (5,29 g; 14,29 mmol; 1 eq.) en DCE (212 ml) a 0 °C se añade gota a gota cloruro de tionilo (3,17 ml; 42,88 mmol; 3 eq.) durante 15 min y, a continuación, DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 6 h y, a continuación, a TA durante toda la noche. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en DCE (106 ml). La solución resultante se añade gota a gota a una solución de morfolina (26 ml) en DCE (106 ml) a 0 °C durante 30 min, tras lo cual, la mezcla de reacción se deja atemperar hasta TA y luego se calienta a 50 °C durante 4 h y 30 min. El solvente se elimina a presión reducida. El residuo se recoge en DCM y se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora al vacío. El residuo se tritura en éter y después se filtra para obtener 5,77 g (79 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 6H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 12H), 2,43-2,40 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 1,94 min. EM (ESI+): 509,0. Análisis de CHN: [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S] Corregido: C61,40 %, H5,55 %, N11,02 %; Encontrado: C61,27 %, H5,62 %, N10,95 %.

15

#### Procedimiento AM

##### **Ejemplo 56: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

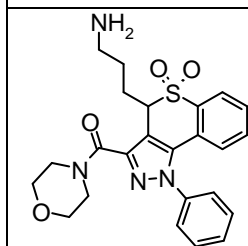


20

25 A una solución de 4-[[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g; 0,21 mmol) en DCM (2,0 ml) se añade TFA (0,119 g; 1,05 mmol; 5 Eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción sin procesar se lava con bicarbonato sódico y después con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) □ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 6H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,00 (sa, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,24-1,17 (m, 3H). EM (ESI+): 431,0. HPLC (máx. absor.) 97,2 %; tR: 2,16 min.

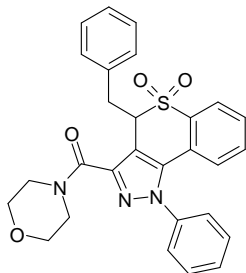
30 El ejemplo descrito a continuación se obtiene siguiendo el procedimiento AM:

##### **Ejemplo 140: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-4-il]propan-1-amina**

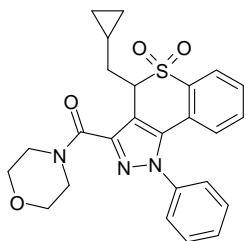


12 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 7H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,76-3,57 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,63-1,39 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,53 min. EM (ESI+): 467,4.

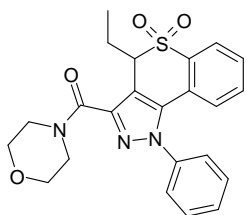
#### Procedimiento AN

**Ejemplo 57: 5,5-dióxido de 4-bencil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5 A una solución de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,24 mmol; 1,0 eq.) en THF (4,0 ml) se añade NaH (55 % p/p en aceite mineral) (12,79 mg; 0,29 mmol; 1,2 Eq.). Después de 15 min en agitación, se añade bromuro de bencilo (34,81  $\mu$ l; 0,29 mmol; 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detiene con agua y el producto se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran a presión reducida. El residuo  
10 sin procesar se recristaliza a partir de EtOH y se seca al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,66-6,64 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H). UPLC/EM: (EN+): 500,2; (EN-): 498,3. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 4,32 min.

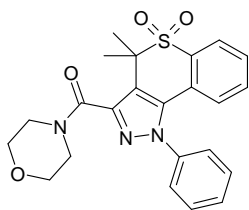
**Ejemplo 58: 5,5-dióxido de 4-(ciclopropilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4-(ciclopropilmetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y bromuro de ciclopropilmetilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. UPLC/EM: (EN+): 464,1. HPLC (máx. absor.) 98,1 %; tR: 4,01 min.

**Ejemplo 59: 5,5-dióxido de 4-etil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

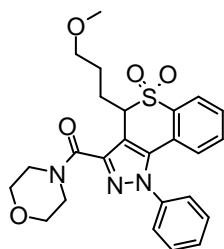
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4-etil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y yodoetano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  8,03-8,00 (m, 1H), 7,67-7,53 (m, 7H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 6H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 1H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,8 %; tR: 3,67 min.

**Ejemplo 60: 5,5-dióxido de 4,4-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



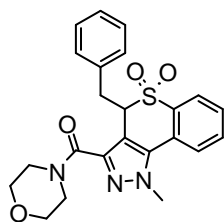
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4,4-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y yodometano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 5H), 7,51-7,48 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,40 min.

10 **Ejemplo 112: 5,5-dióxido de 4-(3-metoxipropil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



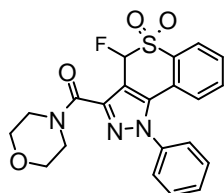
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4-(3-metoxipropil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y 1-bromo-3-metoxipropano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 3,64 min. EM (ESI+): 482,0.

20 **Ejemplo 111: 5,5-dióxido de 4-bencil-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4-bencil-1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 1-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y bromuro de bencilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,20 (c, J = 5,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 5H), 3,39-3,18 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 3,35 min. EM (ESI+): 438,2.

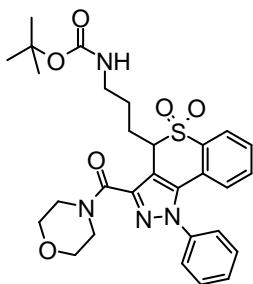
30 **Ejemplo 316: 5,5-dióxido de 4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AN se obtiene 5,5-dióxido de 4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y N-fluoro-N-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 90,0 %; tR: 3,12 min. EM (ESI+): 435,8.

### Procedimiento AO

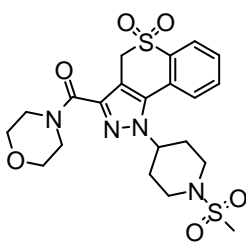
10 **Compuesto intermedio AO: {3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-4-il]propil}carbamato de *tert*-butilo**



15 A una solución de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (150 mg; 0,37 mmol; 1 eq.) en THF (3 ml) se añade bis(trimetilsilil)amida de potasio (879,19  $\mu$ l; 0,5 M; 0,44 mmol; 1,2 eq.) y, a continuación, bromuro de 3-(*boc*-amino)propilo (104,68 mg; 0,44 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 días. La reacción no se completa incluso después de la adición de 2 eq. de bromuro 3-(*boc*-amino)propilo. Se detiene mediante la adición de agua. El producto se extrae con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran a presión reducida para obtener 217 mg (cant.) del compuesto del título. HPLC (máx. absor.) 83,1 %; tR: 4,08 min. EM (ESI-): 565,5.

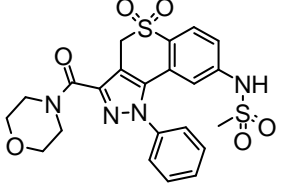
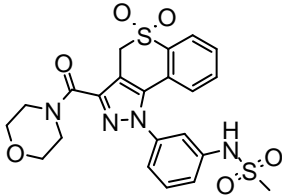
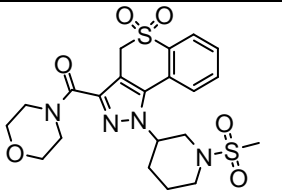
### Procedimiento AP

25 **Ejemplo 123: 5,5-dióxido de 1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol**



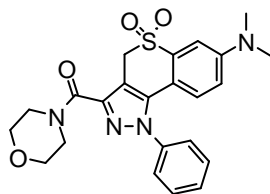
30 A una solución de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-piperidin-4-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (30 mg; 0,066 mmol) en THF (10 ml) se añade trietilamina (40  $\mu$ l; 0,26 mmol) y la masa de reacción se enfría a 0 °C, tras lo cual se añade lentamente cloruro de metanosulfonylo (0,01 ml; 0,099 mmol). La mezcla de reacción se atempera lentamente hasta TA y, a continuación, se agita durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se añade agua a la mezcla de reacción que luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca bajo sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El compuesto se purifica a continuación mediante cromatografía en columna de alúmina neutra (MeOH al 0,2 % en cloroformo) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  
 35  $\square$  8,20-8,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 4,70 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,99-2,94 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H). EM (ESI+): 495,0. HPLC (máx. absor.) 93,19 %; tR: 3,18 min.

Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AP

<b>Ejemplo 118: <i>N</i>-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-<i>c</i>]pirazol-8-il]metanosulfonamida</b>	
	5 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 10,47 (sa, 1H), 7,96-7,94 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,60-7,59 (m, 3H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,28-7,26 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 503,0. HPLC (máx. absor.) 95,26 %; tR: 3,26 min.
<b>Ejemplo 180: <i>N</i>-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-<i>c</i>]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]fenil]metanosulfonamida</b>	
	5 mg del producto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 10,10 (sa, 1H), 8,02-8 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,40-7,38 (d <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,99 (s, 3H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 503,0. HPLC (máx. absor.) 94,69 %; tR: 3,35 min.
<b>Ejemplo 135: 5,5-dióxido de 1-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-<i>c</i>]pirazol</b>	
	8 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): □ 8,05-8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (sa, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 7H), 3,17-3,11 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,84 (t, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H). EM (ESI+H <sub>2</sub> O): 512,0. HPLC (máx. absor.) 95,92 %; tR: 3,26 min.

**Procedimiento general AQ****Ejemplo 152: 5,5-dióxido de *N,N*-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-amina**

5

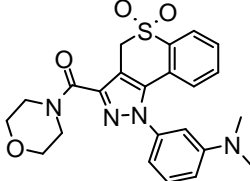
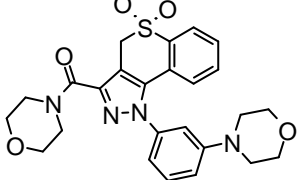
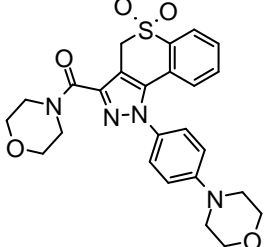
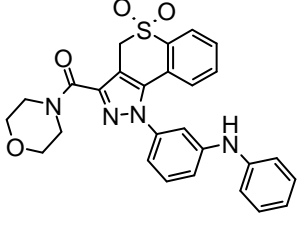



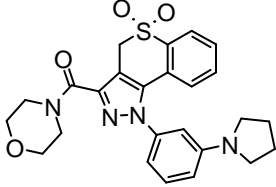
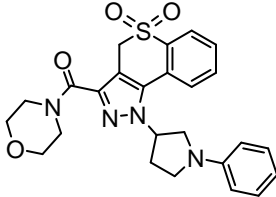
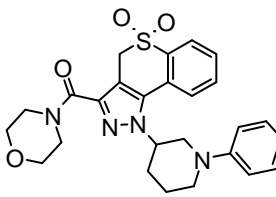
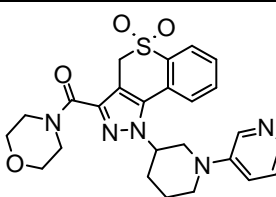
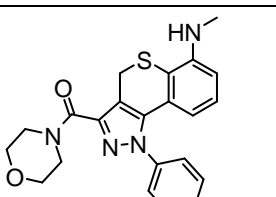
10

15

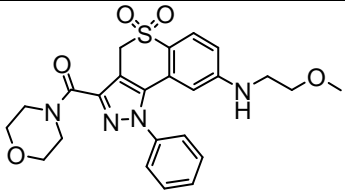
Se toman 5,5-dióxido de 7-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-*c*]pirazol (100 mg; 0,20 mmol; 1eq.) y NaOtBu (280 mg; 0,29 mmol; 1,4 eq.) en tolueno degaseado en un tubo sellado. A continuación, se añaden tris(dibenilidenacetona)dipaladio(0) (5 mg; 0,005 mmol; 0,025 eq.) y 2-diterc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (3,5 mg; 0,008 mmol; 0,04 eq.) seguido de dimetilamina en THF (3 ml; 2 M) y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de un relleno de celite, se evapora y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,61-7,59 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,81-6,79 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,61-6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,97 (s, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 453,0. HPLC (máx. absor.) 91,39 %; tR: 4,20 min.

Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AQ

<p><b>Ejemplo 177: <i>N,N</i>-dimetil-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]anilina</b></p>		<p>12 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,65-6,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,92 (s, 6H). EM (ESI+): 453,0. HPLC (máx. absor.) 99,67 %; tR: 3,43 min.</p>
<p><b>Ejemplo 154: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>		<p>19 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,01-8,0 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,44-7,40 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,84-6,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 4H), EM (ESI+): 495,0. HPLC (máx. absor.) 98,46 %; tR: 3,72 min.</p>
<p><b>Ejemplo 155: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>		<p>3 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,00-7,98 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,93-6,91 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,76-3,75 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,24-3,23 (m, 4H). EM (ESI+): 495,0. HPLC (máx. absor.) 94,20 %; tR: 3,61 min.</p>
<p><b>Ejemplo 166: {3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4<i>H</i>)-il]fenil}fenilamina</b></p>		<p>4 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,02-8,0 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,91-6,85 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H). EM (ESI+): 501,0. HPLC (máx. absor.) 99,16 %; tR: 4,71 min.</p>
<p><b>Ejemplo 181: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>		

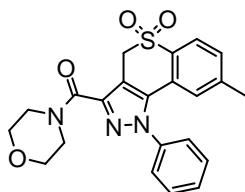
	<p>12 mg del producto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,0-7,98 (dd, <i>J</i> = 2,6, 5,3 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,35-7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,95 (dd, <i>J</i> = 3,9, 6,2 Hz, 1H), 6,75-6,73 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,58-6,56 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 4H). EM (ESI+): 479,0. HPLC (máx. absor.) 99,33 %; tR: 4,71 min.</p>
<p><b>Ejemplo 368: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(1-fenilpirrolidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>5 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 479,2. HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 4,58 min.</p>
<p><b>Ejemplo 218: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(1-fenilpiperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>7 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) □ 8,19-8,16 (dd, <i>J</i> = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88-8,70 (m, 1H), 8,68-8,65 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,76-4,63 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 7H), 3,32-3,26 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,95-2,0 (m, 1H). EM (ESI+): 493,0; HPLC (máx. absor.) 99,09 %; tR: 3,78 min.</p>
<p><b>Ejemplo 484: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-piridin-3-ilpiperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>7 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz) □ 8,35-8,36 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 8,05-8,07 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 7,99-8,00 (m, 1H), 7,88-7,89 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 2H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 1H), 4,97 (sa, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,10-4,12 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 5H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 1,90-2,22 (m, 5H). EM (ESI+): 494,2. HPLC (máx. absor.) 95,05 %; tR: 2,18 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio AQ-1: N-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-6-amina</b></p>	
	<p>rendimiento de 102 mg (76 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 407,0.</p>
<p><b>Ejemplo 156: 5,5-dióxido de N-(2-metoxietil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-8-amina</b></p>	



	<p>9 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,63-7,54 (m, 4H), 7,53-7,52 (m, 2H), 6,77-6,74 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,68 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 483,0. HPLC (máx. absor.) 95,75 %; t<sub>R</sub>: 3,63 min.</p>
---	--

### Procedimiento AR

#### Ejemplo 129: 5,5-dióxido de 8-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



5

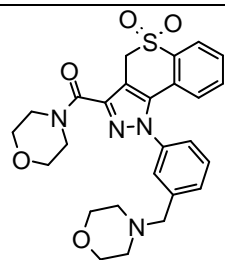
10

15

Se disuelve 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (160 mg; 0,32 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:2) al que se añade sal metiltrifluoroborato de potasio (80 mg; 0,65 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg; 0,65 mmol). La mezcla de reacción se degasea durante 5 min y se añade S-phos (6,5 mg; 0,016 mmol) seguido de acetato de paladio (3,6 mg; 0,016 mmol). La mezcla de reacción se calienta en el microondas durante 2 h a 120 °C. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,90-7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,43-6,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,11 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 424,0. HPLC (máx. absor.) 91,94 %; t<sub>R</sub>: 4,17 min.

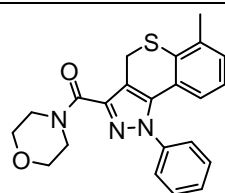
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AR

#### Ejemplo 136: 5,5-dióxido de 1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



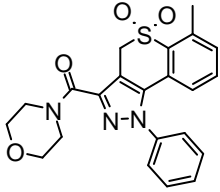
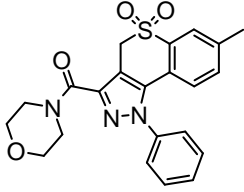
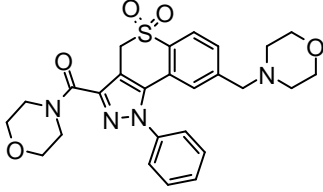
21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,02-8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,55-7,36 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,82-6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,31 (sa, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 509,0. HPLC (máx. absor.) 95,71 %; t<sub>R</sub>: 2,49 min.

#### Compuesto intermedio AR-1: 6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol



40 mg (93 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,48-7,45 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,07-7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,67-6,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,16 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,75-3,74 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

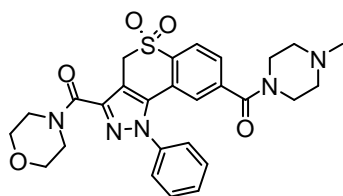
#### Ejemplo 202: 5,5-dióxido de 6-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol

	<p>13 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,59-7,58 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38-7,37 (m, 2H), 6,69-6,67 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 424,0. HPLC (máx. absor.) 96,76 %; tR: 4,22 min.</p>
<p><b>Ejemplo 139: 5,5-dióxido de 7-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]-pirazol</b></p>	
	<p>19 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,83 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,71-6,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 424,0. HPLC (máx. absor.) 93,68 %; tR: 4,18 min.</p>
<p><b>Ejemplo 162: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>15,5 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,96-7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,54-7,52 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), MS (ESI<sup>+</sup>): 508,8. HPLC (máx. absor.) 96,17 %; tR: 2,54 min.</p>

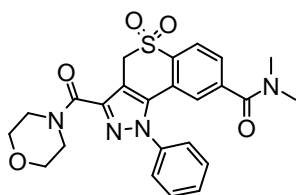
### Procedimiento AS

#### **Ejemplo 114: 5,5-dióxido de 8-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonyl]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5

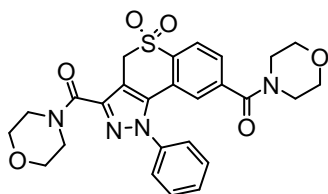


A una solución de 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (200 mg; 0,4 mmol) en tolueno (10 ml) se añade carbonato Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 mg; 0,6 mmol) y *N*-metilpiperidina (961 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno durante 15 min, tras lo cual se purga con monóxido de carbono seguido de acetato de paladio (4,4 mg; 0,02 mmol) y xantphos (11 mg; 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C y a reflujo durante 12 h bajo atmósfera de monóxido de carbono. Transcurrido este tiempo, los solventes se eliminan a presión reducida y el compuesto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,08-8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 4H), 7,57-7,55 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H), 3,45 (sa, 2H), 3,00 (sa, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (sa, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 536,0. HPLC (máx. absor.) 95,74 %; tR: 2,45 min.

**Ejemplo 115: 5,5-dióxido de *N,N*-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-8-carboxamida**

5

10 Siguiendo el nuevo procedimiento AS se obtiene 5,5-dióxido de *N,N*-dimetil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y *N,N*-dimetilamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08-8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ESI+): 481. HPLC (máx. absor.) 95,16 %; tR: 3,19 min.

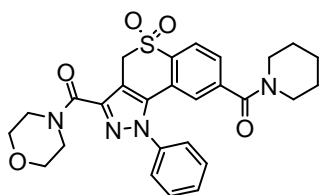
**Ejemplo 116: 5,5-dióxido de 3,8-bis(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15

20 Siguiendo el nuevo procedimiento AS se obtiene 5,5-dióxido de 3,8-bis(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y morfolina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,09-8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,3 (m, 2H), 3,03 (m, 2H). EM (ESI+): 523,0. HPLC (máx. absor.) 95,86 %; tR: 3,17 min.

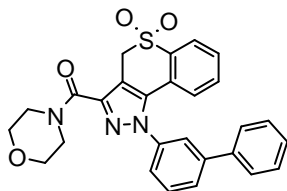
**Ejemplo 117: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

25



30

Siguiendo el nuevo procedimiento AS se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-8-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol a partir de 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y piperidina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,07-8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). EM (ESI+): 521,0. HPLC (máx. absor.) 93,95 %; tR: 3,89 min.

**Procedimiento AT****Ejemplo 157: 5,5-dióxido de 1-bifenil-3-il-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

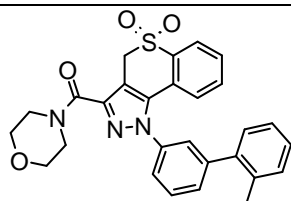
5

Se toman 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,20 mmol), ácido fenilborónico (37 mg; 0,31 mmol) y fluoruro de cesio (124 mg; 0,82 mmol) en dioxano-agua (2:1) y se burbujea con nitrógeno durante 5 min. A continuación, se añade bis(trifenil fosfina)dicloro paladio(II) (21 g; 0,03 mmol) a la masa de reacción y se calienta bajo irradiación de microondas durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción se filtra a través de un relleno de celite, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,95-7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 4H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 486,0. HPLC (máx. absor.) 98,53 %; tR: 4,84 min.

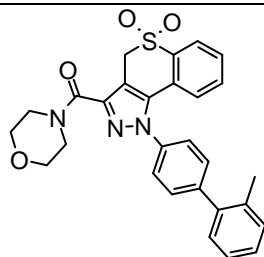
10

15

Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AT

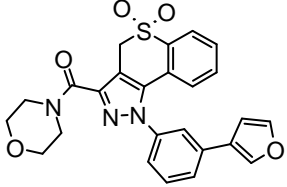
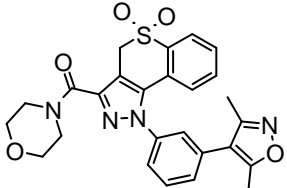
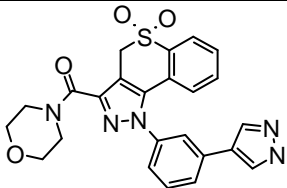
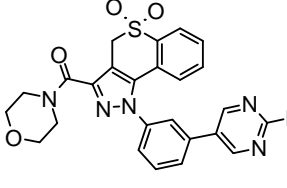
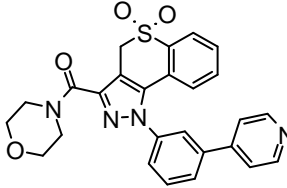
**Ejemplo 160: 5,5-dióxido de 1-(2'-metilbifenil-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

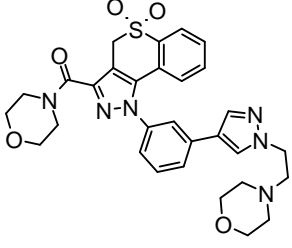
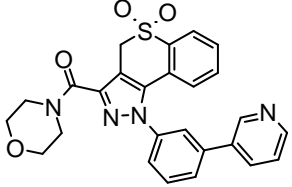
54 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,01-8,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 6,97-6,95 (dd, *J* = 3,7, 6,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). EM (ESI+): 500,0. HPLC (máx. absor.) 97,85 %; tR: 5,10 min.

**Ejemplo 161: 5,5-dióxido de 1-(2'-metilbifenil-4-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

35 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,04-8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 4H), 6,94-6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,68-3,63 (m, 6H), 2,30 (s, 3H). EM (ESI+): 499,8. HPLC (máx. absor.) 97,87 %; tR: 5,15 min.

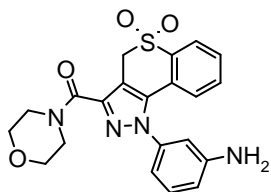
**Ejemplo 197: 5,5-dióxido de 1-[3-(3-furil)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

	<p>63 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,35 (s, 1H), 8,02-8 (m, 1H), 7,90-7,88 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,36-7,34 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,95-3,94 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 476,0. HPLC (máx. absor.) 98,26 %; tR: 4,5 min.</p>
<p><b>Ejemplo 184: 5,5-dióxido de 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>38 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,95-6,94 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,9 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). EM (ESI+): 505,0. HPLC (máx. absor.) 97,82 %; tR: 4,14 min.</p>
<p><b>Ejemplo 185: 5,5-dióxido de 1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>17 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,01-8,0 (m, 1H), 7,84-7,63 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,90 (s, 2 H), 3,95 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,62 (m, 2H). EM (ESI+): 490,0. HPLC (máx. absor.) 97,49 %; tR: 3,64 min.</p>
<p><b>Ejemplo 186: 5-(3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]fenil)-piperidin-2-amina</b></p>	
	<p>51 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,63 (s, 2H), 8,02-8,0 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,40-7,38 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 503,0. HPLC (máx. absor.) 98,86 %; tR: 2,88 min.</p>
<p><b>Ejemplo 187: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-(3-piridin-4-ilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>12 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,66-8,65 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 8,09-8,07 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,78-7,76 (m, 3H), 7,63-7,58 (m, 3H), 6,94-6,92 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,95 (sa, 2H), 3,67 (sa, 4H), 3,61 (sa, 2H). EM (ESI+): 487,0. HPLC (máx. absor.) 97,27 %; tR: 2,68 min.</p>
<p><b>Ejemplo 188: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

	<p>25 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,30 (s, 1H), 8,02-8,0 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,28- 7,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,92-6,90 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,22-4,19 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,72-2,68 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,38 (m, 4H). EM (ESI+): 589,0. HPLC (máx. absor.) 99,69 %; tR: 3,04 min.</p>
<p><b>Ejemplo 198: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(3-piridin-3-ilfenil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>48 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): □ 8,94 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,75-7,71 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,65-7,48 (m, 4H), 6,96-6,95 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 487,0. HPLC (máx. absor.) 99,58 %; tR: 2,68 min.</p>

### Procedimiento AU

#### Ejemplo 164: {3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4*H*)-il]fenil}amina



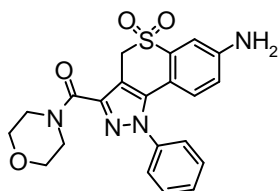
5

10

15

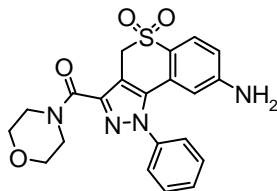
Se toman 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (150 mg; 0,31 mmol), acetato cúprico (6,1 mg; 0,031 mmol), carbonato de cesio (200 mg; 0,616 mmol) y acetilacetona (13 μl; 0,123 mmol) en un tubo sellado al que se añade una solución de DMF purgada con gas NH<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,99-7,97 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,24-7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,75-6,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,58-6,56 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,66 (m, 6H). EM (ESI+): 425,0; HPLC (máx. absor.) 94,69 %; tR: 2,65 min.

#### Ejemplo 165: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-7-amina



20

Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AU se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-7-amina a partir de 5,5-dióxido de 7-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y gas NH<sub>3</sub> para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): □ 7,60-7,58 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,59 (m, 2H). EM (ESI+): 425,0. HPLC (máx. absor.) 95,93 %; tR: 3,36 min.

**Ejemplo 65: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-8-amina**

5

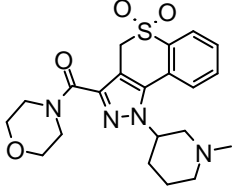
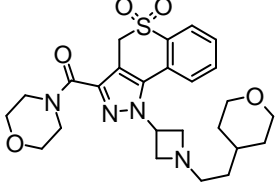
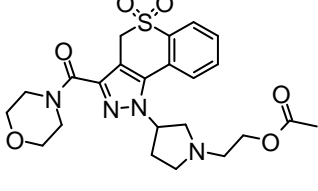
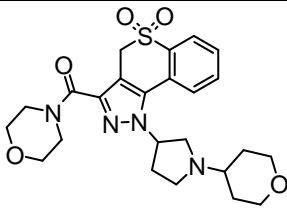
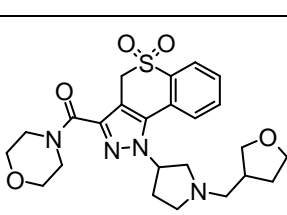
Si siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AU se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-8-amina a partir de 5,5-dióxido de 8-bromo-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol y gas NH<sub>3</sub> para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 7,61-7,58 (m, 4H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,62 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (sa, 2H), 3,65-3,59 (m, 6H). EM (ESI+): 425,0. HPLC (máx. absor.) 94,64 %; tR: 3,11 min.

10

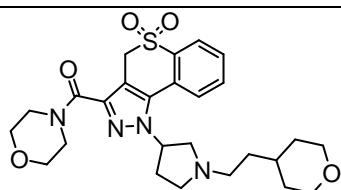
Los ejemplos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento Z descrito anteriormente:

15

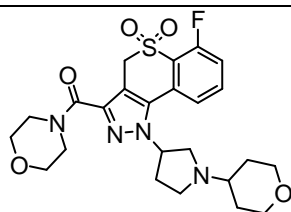
<b><u>Ejemplo 456: N-(4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]bencil)-tetrahidrofuran-3-amina</u></b>	
	<p>69 mg del compuesto del título como un polvo de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-8,-7,98 (m, 1H), 7,70-7,51 (m, 4H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,84-3,55 (m, 11H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 1H). EM (ESI+): 509,21. HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 2,12 min.</p>
<b><u>Ejemplo 208: 5,5-dióxido de 1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>30 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,47-4,46 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). EM (ESI+): 445,0. HPLC (máx. absor.) 96,75 %; tR: 2,19 min.</p>
<b><u>Ejemplo 77: 5,5-dióxido de 1-(1-metilpiperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

	<p>10,3 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,17-8,15 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,79-7,75 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,75-58 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,80-(m, 6H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,18-2,17-(m, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 431,0; HPLC (máx. absor.) 94,65 %; tR: 2,29 min.</p>
<p><b>Ejemplo 405: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-azetidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>107 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 1H), 5,54-5,45 (quint, <i>J</i> = 6,75 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,95-3,78 (m, 6H), 3,67 (s, 6H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,28-1,11 (m, 4H), 2,53 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,0 %; tR: 6,13 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 501,2.</p>
<p><b>Ejemplo 299: 2-[3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-pirrolidín-1-il]etil acetato</b></p>	
	<p>270 mg del compuesto del título como una espuma de color marrón. HPLC (máx. absor.) 99,0 %; tR: 2,28 min. (ESI<sup>+</sup>): 465,2.</p>
<p><b>Ejemplo 300: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>47 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,54-5,42 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 6H), 3,36-3,25 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,48-2,15 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,20 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 487,2.</p>
<p><b>Ejemplo 303: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)pirrolidín-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>50 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,54-5,42 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,80-3,56 (m, 9H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 4H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,22 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 487,2.</p>

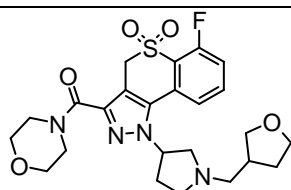


**Ejemplo 270: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

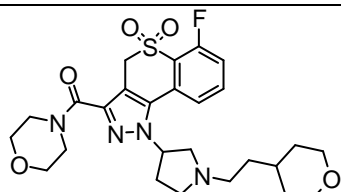
60 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,47 min. EM (ESI+): 514,8.

**Ejemplo 298: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

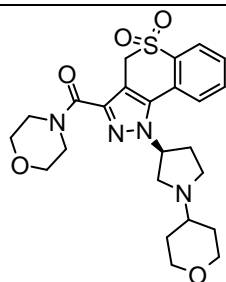
45 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74-7,66 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 8H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,50-2,28 (m, 4H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 95,0 %; tR: 2,30 min. EM (ESI+): 504,8.

**Ejemplo 304: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

50 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69-7,62 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90-3,65 (m, 6H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 4H), 2,56-2,22 (m, 6H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 94,8 %; tR: 2,34 min. EM (ESI+): 505,2.

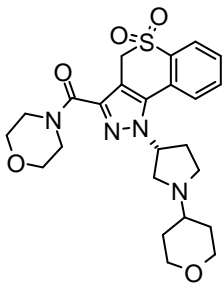
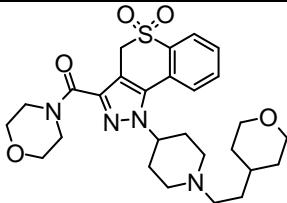
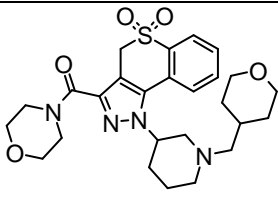
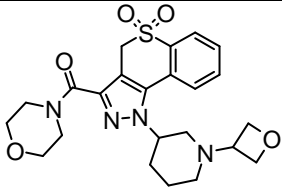
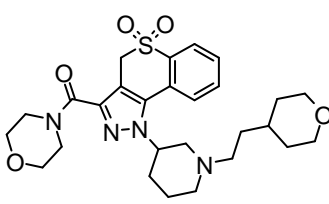
**Ejemplo 302: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

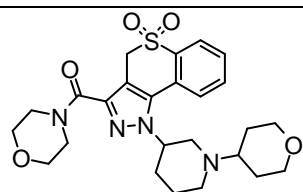
32 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68-7,61 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,74-3,68 (m, 8H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,84-2,48 (m, 6H), 1,58-1,39 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 96,2 %; tR: 2,51 min. EM (ESI+): 533,3.

**Ejemplo 402: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

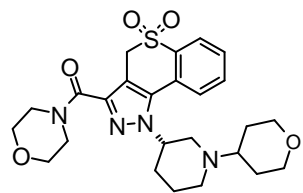
Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 55 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 5H), 3,32-3,23 (m, 3H), 2,91 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,47-2,11 (m, 4H), 1,78 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,49-1,27 (m, 2H). EM (ESI+): 487,4. HPLC (máx. absor.) 70,1 %; tR: 1,92 min.

**Ejemplo 403: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-**

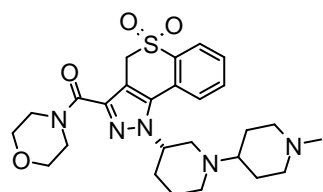
<b><u>piran-4-il)pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 58 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,78 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,84 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,31-3,24 (m, 3H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,1, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,47-2,12 (m, 4H), 1,78 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 1,49-1,27 (m, 2H). EM (ESI+): 487,4. HPLC (máx. absor.) 66,1 %; tR: 1,86 min.
<b><u>Ejemplo 285: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-piperidin-4-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	65 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 11,0, 3,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 5H), 3,27 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 2,97 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 6H), 1,66-1,30 (m, 5H), 1,28-1,03 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,8 %; tR: 2,10 min. EM (ESI+): 529,3.
<b><u>Ejemplo 305: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	56 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 3H), 2,04-1,53 (m, 7H), 1,16-1,03 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 1,81 min. EM (ESI+): 514,9.
<b><u>Ejemplo 415: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) δ 8,17-7,91 (m, 2H), 7,91-7,66 (m, 2H), 5,02-4,67 (m, 3H), 4,62-4,29 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,65 (s, 7H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,00 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 2,75 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 2,29 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,04-1,59 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 5,92 min. EM (ESI+): 473,3.
<b><u>Ejemplo 224: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-(1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	120 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 6H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,19-1,05 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,3 %; tR: 2,00 min. EM (ESI+): 528,8. Análisis de CHN: [C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S] Corregido: C61,34 %, H6,86 %, N10,60 %; Encontrado: C61,13 %, H6,67 %, N10,44 %.

**Ejemplo 293: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

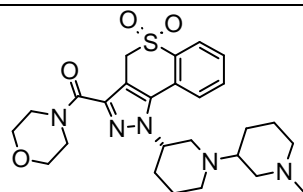
11 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,82 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 4,79-4,73 (m, 3H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 6H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,04-1,65 (m, 5H), 1,51-1,39 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 1,73 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 501,3.

**Ejemplo 374: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

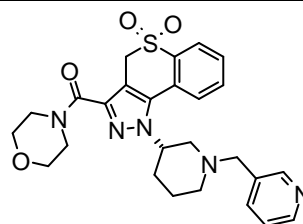
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 42 mg del compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,05 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 7,86-7,66 (m, 2H), 4,77 (m, 3H), 4,02-3,78 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 2,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,06-1,76 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,56-1,29 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 2,19 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 501,5.

**Ejemplo 451: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1'-metil-1,4'-bipiperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 43 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 4,79-4,72 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,35-1,44 (m, 14H). EM (ESI<sup>+</sup>): 514,4. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 1,52 min.

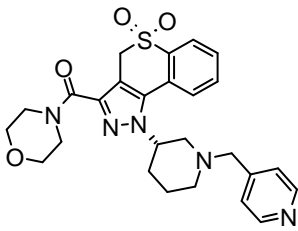
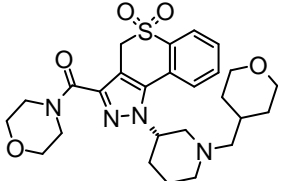
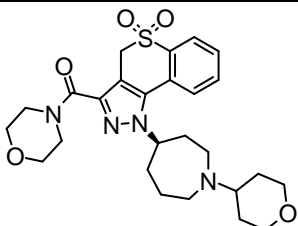
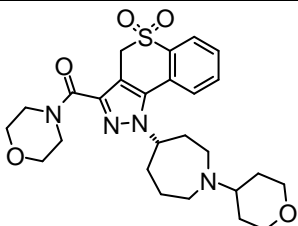
**Ejemplo 459: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1'-metil-1,3'-bipiperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

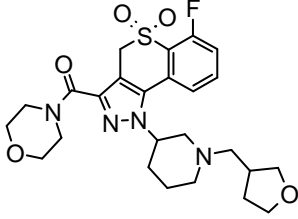
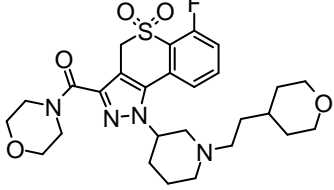
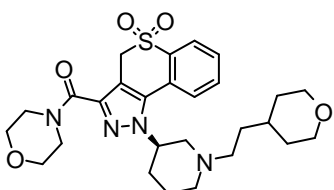
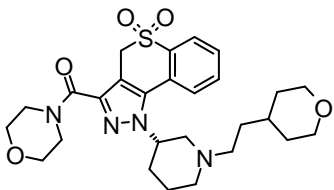
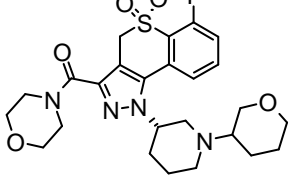
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 21 mg del compuesto del título como un blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,77 (sa, 1H), 3,91 (sa, 2H), 3,66-3,17 (m, 17H), 2,96 (sa, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,12-1,74 (m, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 514,3. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 1,58 min.

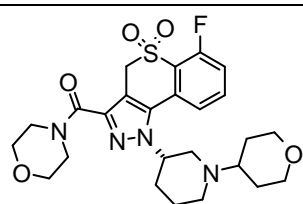
**Ejemplo 466: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 162 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,53 (m, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 8H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,43-1,73 (m, 7H). EM (ESI<sup>+</sup>): 508,3. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 1,60 min.

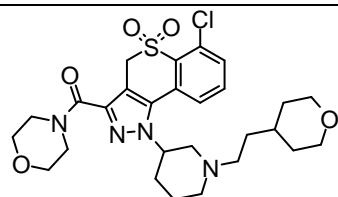
**Ejemplo 473: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

<b><u>piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 187 mg (77 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta$ 8,50-8,52 (m, 2H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,71-3,54 (m, 8H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,15-1,83 (m, 6H). EM (ESI <sup>+</sup> ): 508,3. HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 1,57 min.
<b><u>Ejemplo 361: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 120 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,79 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,22 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,11 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 2,85 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 2,33 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, <i>J</i> = 14,2, 10,0 Hz, 3H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,85-1,48 (m, 5H), 1,10 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 72,7 %; tR: 1,94 min. EM (ESI <sup>+</sup> ): 515,3.
<b><u>Ejemplo 416: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azepan-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-azepan-4-il-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 31 mg del compuesto del título como un aceite de color rojo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,08 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14-3,93 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,36-3,27 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,92-2,63 (m, 4H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,87-85 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 2,39 min. EM (ESI <sup>+</sup> ): 515,4.
<b><u>Ejemplo 417: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azepan-4-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-azepan-4-il-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol para obtener 42,2 mg del compuesto del título como un aceite de color rojo. RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,08 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14-3,93 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,36-3,27 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,92-2,63 (m, 4H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,87-85 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; tR: 2,35 min. EM (ESI <sup>+</sup> ): 515,4.
<b><u>Ejemplo 404: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

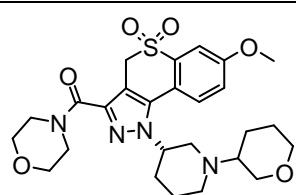
	<p>33 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,00-7,92 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,71 (sa, 1H), 3,91 (sa, 2H), 3,73-3,54 (m, 8H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,42-1,45 (m, 12H). EM (ESI+): 519,3. HPLC (máx. absor.) 93,8 %; tR: 1,82 min.</p>
<p><b>Ejemplo 280: 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-([2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>29,1 mg del compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,89-7,97 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,71 (sa, 1H), 3,90 (sa, 1H), 3,76-3,80 (m, 3H), 3,64 (s, 5H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,06-3,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,85-2,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,09-2,37 (m, 16H). HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 2,05 min. EM (ESI+): 546,9.</p>
<p><b>Ejemplo 307: enantiómero A de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-([2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 165 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,94 – 3,51 (m, 10H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,17 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,7 %; tR: 2,31 min. EM (ESI+): 529,5. [α]<sup>25</sup>D +15,53 (c 1,25, EtOH).</p>
<p><b>Ejemplo 306: enantiómero B de la sal clorhidrato de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-([2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 142 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 11,0, 4,4, 2H), 7,91 (dd, J = 11,5, 3,8, 1H), 7,77 (t, J = 7,8, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,94 – 3,51 (m, 10H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,17 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 2,30 min. EM (ESI+): 529,5. [α]<sup>25</sup>D -18,50 (c 1,23, EtOH).</p>
<p><b>Ejemplo 425: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-([1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 156 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,00-7,93 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 3H), 3,66 (s, 6H), 3,23-3,16 (m, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,30-1,42 (m, 11H). EM (ESI+): 519,4. HPLC (máx. absor.) 95,9 %; tR: 1,88 min.</p>

**Ejemplo 427: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

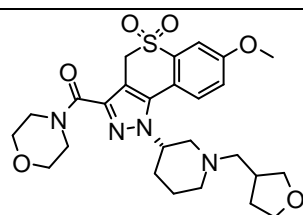
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 152 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,01-7,93 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,66 (s, 5H), 3,28-3,13 (m, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,22-1,40 (m, 10H). EM (ESI<sup>+</sup>): 519,4. HPLC (máx. absor.) 96,8 %; tR: 1,79 min.

**Ejemplo 301: 5,5-dióxido de 6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

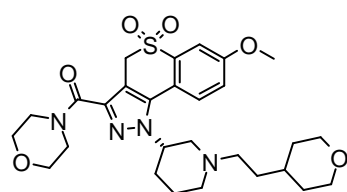
83 mg del compuesto del título como una espuma de color beige. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82-7,87 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,65 (sa, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,64 (m, 5H), 3,18-3,29 (m, 2H), 3,04-3,06 (d, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 1,05-2,37 (m, 16H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 2,80 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 563,3.

**Ejemplo 389: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

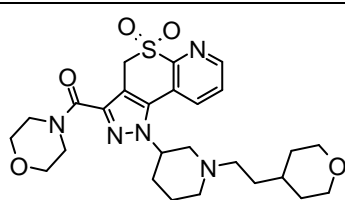
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,74 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,70-4,58 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 6H), 3,72-3,58 (m, 6H), 3,27-3,08 (m, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,02-1,74 (m, 3H), 1,71-1,36 (m, 4H). EM (ESI<sup>+</sup>): 531,3. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 2,18 min.

**Ejemplo 395: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

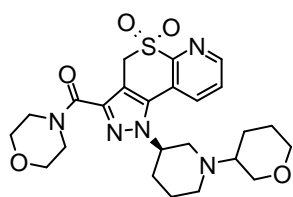
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,76 (dd, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 4,78-4,65 (m, 3H), 3,95-3,88 (m, 4H), 3,79-3,48 (m, 7H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,24-3,05 (m, 1H), 3,02-2,80 (m, 1H), 2,46-2,24 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,03-1,37 (m, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 531,4. HPLC (máx. absor.) 64,2 %; tR: 2,28 min.

**Ejemplo 369: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

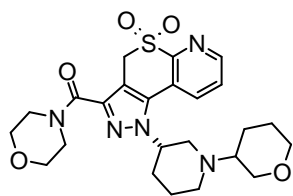
Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno-[4,3-c]pirazol para obtener 60 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 7,77 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 2,8, 1H), 4,74 (d, *J* = 10,0, 3H), 3,93 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 5H), 3,23 (dd, *J* = 17,5, 6,1, 2H), 3,10 (d, *J* = 9,4, 1H), 2,88 (d, *J* = 10,7, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,10 (s, 1H), 2,04-1,61 (m, 4H), 1,53 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,21-1,04 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 559,33. HPLC (máx. absor.) 99,8 %; tR: 2,76 min.

**Ejemplo 408: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromenof[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

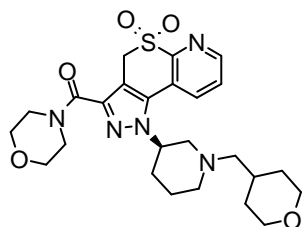
100 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 9,00-8,65 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,72-3,57 (m, 6H), 3,31-3,19 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,45-2,21 (m, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 2,03-1,63 (m, 4H), 1,60-1,42 (m, 3H), 1,39-1,24 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 530,39. HPLC (máx. absor.) 94,8 %; tR: 1,60 min.

**Ejemplo 379: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 32 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,84-8,73 (m, 1H), 8,28-8,16 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,74-4,57 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 3H), 3,77-3,54 (m, 7H), 3,26-3,04 (m, 3H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,00-1,73 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,55-1,32 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 502,4. HPLC (máx. absor.) 94,1 %; tR: 5,98 min.

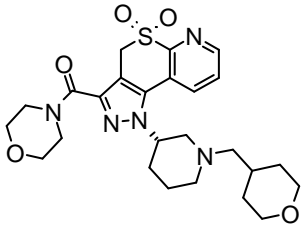
**Ejemplo 381: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 32 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,84-8,73 (m, 1H), 8,28-8,16 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,74-4,57 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 3H), 3,77-3,54 (m, 7H), 3,26-3,04 (m, 3H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,00-1,73 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,55-1,32 (m, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 502,4. HPLC (máx. absor.) 94,1 %; tR: 5,98 min.

**Ejemplo 371: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

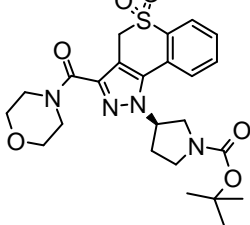
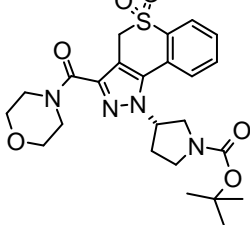
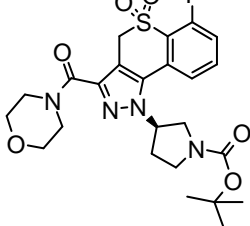
Obtenido a partir del enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 52 mg (84 %) del compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,84-8,78 (m, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83-4,67 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 6H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,87-1,47 (m, 5H), 1,19-0,98 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 516,3. HPLC (máx. absor.) 58,6 %; tR: 1,58 min.

**Ejemplo 376: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

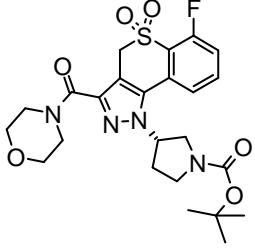
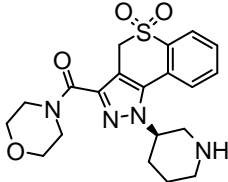
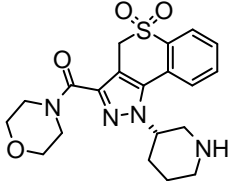
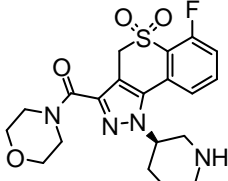
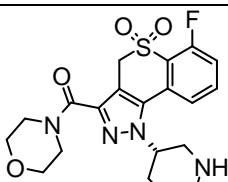
	<p>Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 36 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,84-8,78 (m, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83-4,67 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 6H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,87-1,47 (m, 5H), 1,19-0,98 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 516,5. HPLC (máx. absor.) 90,8 %; tR: 6,29 min.</p>
---	--

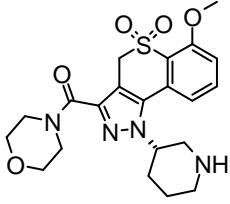
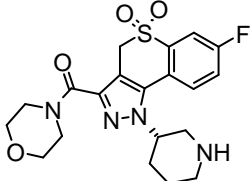
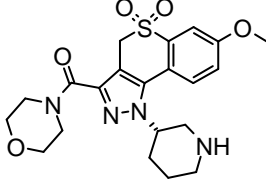
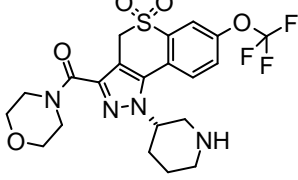
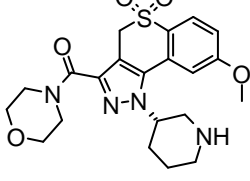
5

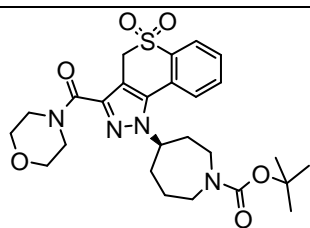
**Procedimiento AW:** los compuestos siguientes se obtuvieron mediante separación de mezcla racémica por cromatografía quiral siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Los centros quirales se han dibujado arbitrariamente arriba o abajo. Los enantiómeros se han denominado «enantiómero A» o «enantiómero B» arbitrariamente.

<p><b><u>Compuesto intermedio AW.1: enantiómero A de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 803 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 98,73 %; tR 3,45 min. HPLC (Chiralpak OJ-H, MeOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 5,99 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.2: enantiómero B de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 604 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (Chiralpak OJ-H, MeOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,76 %; tR 11,82 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.3: enantiómero A de 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,02 g (75 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (Chiralpak OJ-H, MeOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 98,87 %; tR 5,85 min.</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.4: enantiómero A de 3-[6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo</u></b></p>	

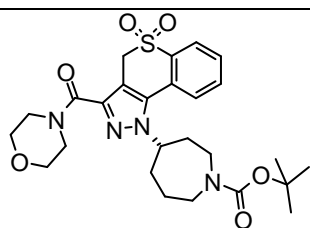


	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,17 g (87 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (Chiralpak OJ-H, MeOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 95,01 %; tR 11,07 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio AW.5: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 4,83 g (94 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. DPO00284N01. EM (ESI+): 417,2. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR 1,58 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,48 %; tR 5,26 min. <math>[\alpha]^{25}_D</math> -0,99 (c 1,2; MeOH).</p>
<p><b>Compuesto intermedio AW.6: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 4,85 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. DPO00284N02. EM (ESI+): 417,2. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR 2,16 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,40 %; tR 12,40 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio AW.7: enantiómero A de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,04 g (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. DPO00283F01. HPLC (Chiralcel OD-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 98,62 %; tR 1,38 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio AW.8: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,03 g (90 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. DPO00283F02. HPLC (Chiralcel OD-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 6,67 min.</p>
<p><b>Compuesto intermedio AW.9: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	

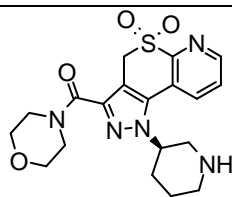
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 850 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 97,36 %; tR 18,02 min (enantiómero A: tR 5,41 min).</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.10: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,20 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 96,5 %; tR 2,39 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 17,51 min (enantiómero A: tR 5,12 min).</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.11: enantiómero B de 5,5-dióxido de 7-metoxi-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 1,68 g (88 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.): 99,9 %; tR 1,84 min. HPLC (Chiralcel OD-H, MeOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,86 %; tR 7,70 min (enantiómero A: tR 5,23 min).</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.12: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 335 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,86 %; tR 11,78 min (enantiómero A: tR 4,31 min).</p>
<p><b><u>Compuesto intermedio AW.13: enantiómero B de 5,5-dióxido de 8-metoxi-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b></p>	
	<p>Purificado en una Chiralcel columna OD-H. RMN <sup>1</sup>H: 7,97-8,00 (d, 9 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,33 (s, 1H), 3,20-3,24 (d, 12 Hz, 1H), 2,93-2,96 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,19-2,20 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 1H), 1,75-1,79 (m, 1H), 1,59-1,62 (m, 1H). EM (ESI+): 447,2. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 10,69 min (enantiómero A: tR 5,40 min).</p>

**Compuesto intermedio AW.14: enantiómero A de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidiotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo**

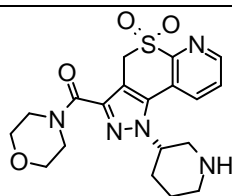
Purificado en una columna Chiralpak IC para obtener 300 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (Chiralpak IC, 30 % THF/hexano al 70 %, máx. absor.): 98,23 %; tR 11,59 min.

**Compuesto intermedio AW.15: enantiómero B de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidiotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo**

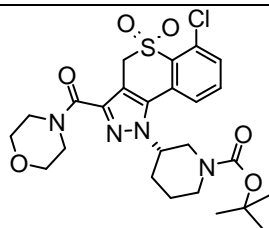
Purificado en una columna Chiralpak IC para obtener 600 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 531,0. HPLC (Chiralpak IC, 30 % THF/hexano al 70 %, máx. absor.): 98,23 %; tR 14,06 min.

**Compuesto intermedio AW.16: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 200 mg (36 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 418,29. HPLC (máx. absor.) 98,6 %; tR: 1,14 min.

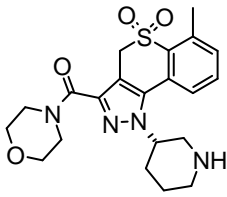
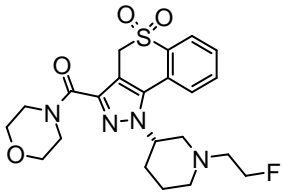
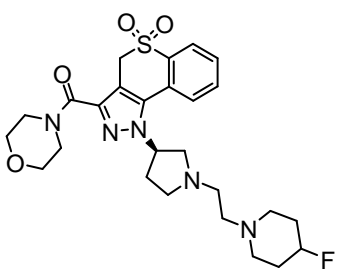
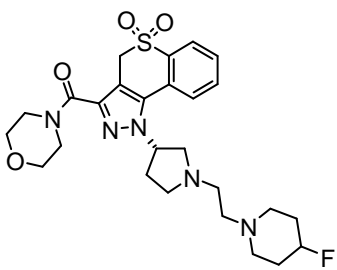
**Compuesto intermedio AW.17: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolol[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina**

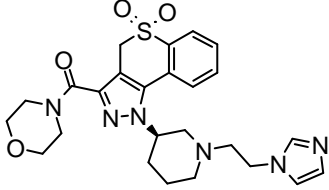
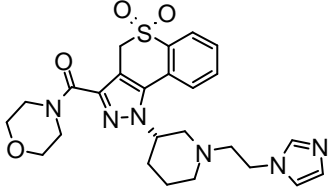
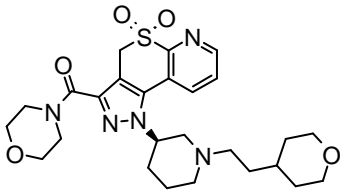
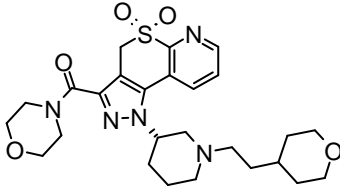
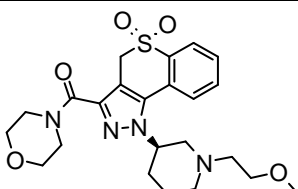
Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 200 mg (36 %) del compuesto del título. EM (ESI+): 418,28. (máx. absor.) al 98,9 %; tR: 1,09 min.

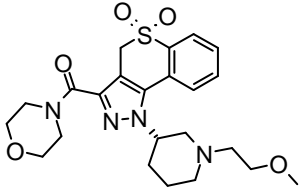
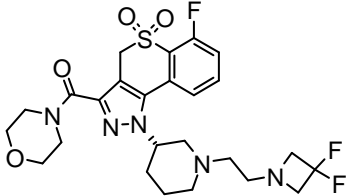
**Compuesto intermedio AW.18: enantiómero B de 3-[6-cloro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidiotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

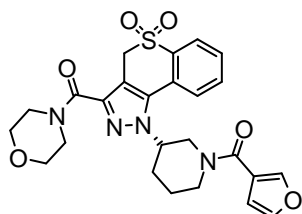
Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 261 mg del compuesto del título. EM (ESI-): 549,46. HPLC (máx. absor.) 99,70 %; tR 8,05 min. HPLC (Chiralcel OD-H, hexano al 50 %/isOH al 50 %, máx. absor.): 99,7 %; tR 8,05 min (enantiómero A: tR 6,17 min).

**Compuesto intermedio AW.19: enantiómero B de 5,5-dióxido de 6-metil-3-(morfolin-4-il-**

<b><u>carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 660 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI+): 431,16. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR 2,49 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 99,97 %; tR 17,10 min (enantiómero A: tR 5,70 min).
<b><u>Ejemplo 372: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-{1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 153 mg (cant.) del compuesto del título como un. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO): δ 8,16-8,00 (m, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,80-7,63 (m, 1H), 4,94-4,68 (m, 3H), 4,62 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,75-3,55 (m, 5H), 3,20 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,14 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,03-1,52 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR 2,26 min. HPLC (Chiralpak AY, hexano al 50 %/EtOH al 50 %/TEA al 0,1 %, máx. absor.): 96,28 %; tR 19,87 min (enantiómero A: tR 14,79 min).
<b><u>Ejemplo 409: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]pirrolidin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Purificado en una columna Chiralpak AD-H para obtener 18 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 5,51-5,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,62-4,52- (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 5H), 3,28 (dd, J = 9,6, 7,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 13,0, 6,4 Hz, 4H), 2,42 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,92-1,57 (m, 4H). EM (ESI+): 532,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR 1,80 min. HPLC (Chiralpak AD-H, EtOH, máx. absor.): 100,0 %; tR 8,01 min.
<b><u>Ejemplo 410: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]pirrolidin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Purificado en una columna Chiralpak AD-H para obtener 18 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): □ 8,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 5,51-5,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 5H), 3,28 (dd, J = 9,6, 7,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 13,0, 6,4 Hz, 4H), 2,42 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,92-1,57 (m, 4H).. EM (ESI+): 532,4. HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR 2,11 min. HPLC (Chiralpak AD-H, EtOH, máx. absor.): 100,0 %; tR 13,27 min.
<b><u>Ejemplo 411: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-{1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperidin-3-il}-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	

	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 8 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 511,31. HPLC (máx. absor.) 95,3 %; tR 1,47 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH, máx. absor.): 100,0 %; tR 7,09 min.</p>
<p><b>Ejemplo 412: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-([2-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)etil]piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralcel OD-H para obtener 8 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI+): 511,31. HPLC (máx. absor.) 94,4 %; tR 1,46 min. HPLC (Chiralcel OD-H, EtOH, máx. absor.): 100,0 %; tR 10,21 min.</p>
<p><b>Ejemplo 423: enantiómero A de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-([2-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 21 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,85-8,76 (m, 1H), 8,34-8,22 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 6H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 1H), 2,45-2,22 (m, 3H), 2,22-2,03 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 3H), 1,40-1,26 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 2H). EM (ESI+): 530,5. HPLC (máx. absor.) 91,9 %; tR 6,16 min. HPLC (Chiralpak AY-H, EtOH al 60 %/isOH al 40 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 18,17 min.</p>
<p><b>Ejemplo 422: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-([2-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)etil]piperidin-3-il)-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 30 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,85-8,76 (m, 1H), 8,34-8,22 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 6H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 1H), 2,45-2,22 (m, 3H), 2,22-2,03 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 3H), 1,40-1,26 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 2H). EM (ESI+): 530,5. HPLC (máx. absor.) 93,2 %; tR 6,15 min. HPLC (Chiralpak AY-H, EtOH al 60 %/isOH al 40 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 27,10 min.</p>
<p><b>Ejemplo 347: enantiómero A de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 240 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 4,95-4,67 (m, 3H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 6H), 3,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,27-3,11 (m, 4H), 2,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,20-1,61 (m, 6H). EM (ESI+): 475,37. HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR 1,79 min. HPLC (Chiralpak AY-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.):</p>

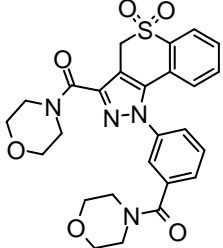
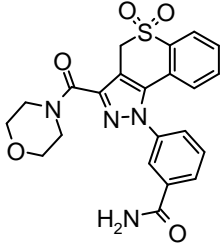
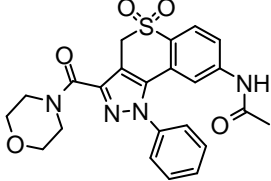
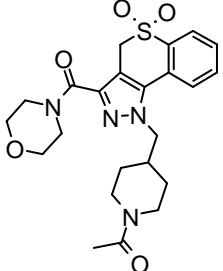
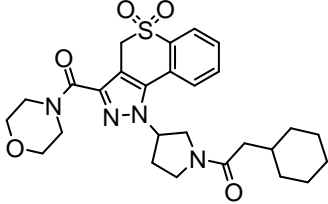
	100,0 %; tR 8,19 min.
<b><u>Ejemplo 346: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>Purificado en una columna Chiralpak AY-H para obtener 220 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 300 MHz): <math>\delta</math> 8,05 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 4,91-4,66 (m, 3H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,74-3,55 (m, 5H), 3,44 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,25-1,61 (m, 6H). EM (ESI+): 475,33. HPLC (máx. absor.) 96,6 %; tR 1,76 min. HPLC (Chiralpak AY-H, MeOH/DEA al 0,1 %, máx. absor.): 100,0 %; tR 14,03 min.</p>
<b><u>Ejemplo 464: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]piperidin-3-il]-6-fluoro-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	<p>Purificado en una columna Chiralpak IA para obtener 7 mg del compuesto del título como un sólido de color beige. EM (ESI+): 554,43. HPLC (máx. absor.) 97,5 %; tR 2,15 min. HPLC (Chiralpak IA-H, hexano al 60 %/EtOH al 40 % EtOH/DEA al 01 %, máx. absor.): tR 13,37 min (enantiómero A: tR 11,32 min).</p>

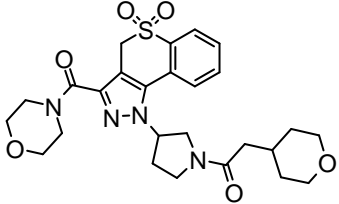
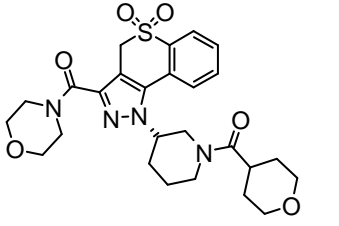
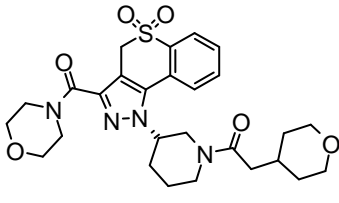
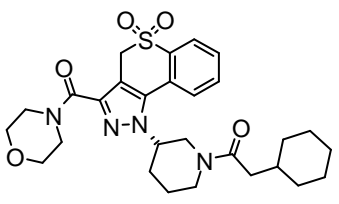
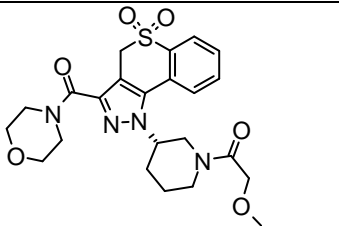
**Procedimiento AX****Ejemplo 418: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(3-furoil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-il-carbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

5 A una solución de enantiómero B de 5,5-óxido de 3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (30 mg; 0,07 mmol; 1 eq.) en DCM (0,45 ml) se añade *N,N*-diisopropiletilamina (25  $\mu$ l; 0,14 mmol; 2 eq.) seguido de cloruro de 3-furoilo (14 mg; 0,11 mmol; 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a TA durante toda la noche. El solvente se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente MeOH/EtOAc del 0 al 10 %) para obtener 20 mg (54 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 9,7 Hz, 5H), 2,26 (s, 2H), 1,95-1,61 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 3,02 min. EM (ESI+): 511,30.

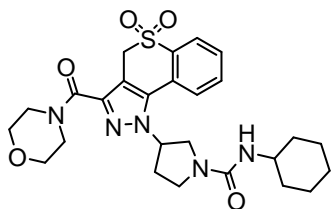
Los compuestos descritos a continuación se obtienen siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AX

**Ejemplo 61: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-il-carbonil)-1-[3-(morfolin-4-il-carbonil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

	<p>18 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73-7,57 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 10H), 3,46 (sa, 2H), 3,37 (sa, 2H). EM (ESI+): 523,0. HPLC (máx. absor.) 98,9 %; tR: 3,04 min.</p>
<p><b>Ejemplo 62: 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]benzamida</b></p>	
	<p>18 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,19-8,17 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,66-3,46 (m, 6H). EM (ESI+): 453,0. HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 2,81 min.</p>
<p><b>Ejemplo 100: N-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxido-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-8-il]acetamida</b></p>	
	<p>12 mg del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ = 10,25 (sa, 1H), 7,94-7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 4H), 7,50-7,48 (m, 3H), 4,81 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H), 1,94 (s, 3H). EM (ESI+): 467. HPLC (máx. absor.): 96,32 %; tR 3,15 min.</p>
<p><b>Ejemplo 191: 5,5-dióxido de 1-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>12 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,65-3,64 (m, 6H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,16 (m, 1H). EM (ESI+): 473,0. HPLC (máx. absor.) 96,64 %; tR: 2,78 min.</p>
<p><b>Ejemplo 279: 5,5-dióxido de 1-[1-(ciclohexilacetil)pirrolidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</b></p>	
	<p>40 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (m, 1H), 7,99-7,86 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,73-3,50 (m, 8H), 2,64-2,40 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,77-1,55 (m, 6H), 1,28-1,05 (m, 2H), 1,03-0,82 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 3,49 min. EM (ESI+): 527,4.</p>
<p><b>Ejemplo 287: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilacetil)-</b></p>	

<b><u>pirrolidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	35 mg (83 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (DMSO-d6): $\delta$ 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,93 (c, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,88-4,71 (m, 2H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,85 (dd, $J = 18,3, 14,1$ Hz, 5H), 3,59 (d, $J = 34,1$ Hz, 7H), 3,30-3,19 (m, 2H), 2,36-2,14 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,19 (dd, $J = 16,0, 8,9$ Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,49 min. EM (ESI+): 528,8.
<b><u>Ejemplo 419: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 27 mg (71 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (DMSO-d6) $\delta$ 8,13-7,82 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H), 4,29-3,54 (m, 12H), 3,39 (s, 2H), 3,24-2,59 (m, 5H), 2,24 (s, 2H), 1,62 (t, $J = 7,1$ Hz, 7H). HPLC (máx. absor.) 99,6 %; tR: 2,73 min. EM (ESI+): 529,30.
<b><u>Ejemplo 420: enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilacetil)piperidin-3-il]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 35 mg (90 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (DMSO-d6) $\delta$ 8,13-7,81 (m, 3H), 7,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,99-4,54 (m, 4H), 4,27-4,07 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 4H), 3,74-3,55 (m, 7H), 3,30-2,93 (m, 3H), 2,40-2,05 (m, 4H), 1,91-1,42 (m, 5H), 1,32-0,97 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 4,08 min. EM (ESI+): 543,30.
<b><u>Ejemplo 421: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(ciclohexilacetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 38 mg (98 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8,05-7,80 (m, 3H), 7,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,97-4,51 (m, 4H), 4,25-3,88 (m, 4H), 3,72-3,60 (m, 5H), 3,23-2,96 (m, 2H), 2,38-2,00 (m, 4H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,77-1,44 (m, 6H), 1,25-0,75 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,4 %; tR: 4,08 min. EM (ESI+): 441.
<b><u>Ejemplo 447: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol</u></b>	
	Obtenido a partir del enantiómero B de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[piperidin-3-il]-1,4-dihidropirazolo[3',4':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina para obtener 30 mg (82 %) del compuesto del título como una espuma de color blanco. EM (ESI+): 489,4. HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR: 2,90 min.



**Ejemplo 276: N-ciclohexil-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]pirrolidin-1-carboxamida**

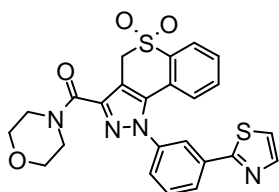
5

10

A una solución de clorhidrato de 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (50 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (21,59  $\mu$ l; 0,13 mmol; 1,10 eq.) en DCM (0,5 ml) se añade isocianato de ciclohexilo (15,68 mg; 0,13 mmol; 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 min. Se añade resina aminometilo y la mezcla de reacción se agita a TA durante toda la noche. La resina se filtra y el solvente se elimina a presión reducida. El residuo sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc del 0 al 10 % en MeOH) para obtener, tras la concentración de las fracciones deseadas, 45 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (máx. absor.) 99,7 %; tR: 3,68 min. EM (ESI+): 528,3.

**Ejemplo 189: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

15



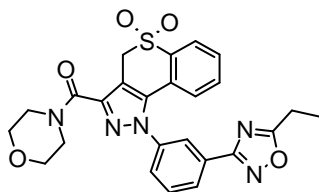
20

25

Se toma 5,5-dióxido de 1-(3-bromofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,20 mmol; 1eq.) en THF y se burbujea con nitrógeno durante 5 minutos. A esto se añade bromuro de tiazolil cinc (2 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg; 0,010 mmol; 0,05 eq.) y la mezcla de reacción se calienta en condiciones selladas a 65 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un relleno de celite, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\square$  8,18-8,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 3H), 6,98-6,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H). EM (ESI+): 493,0. HPLC (máx. absor.) 98,44 %; tR: 4,02 min.

**Ejemplo 199: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**

30

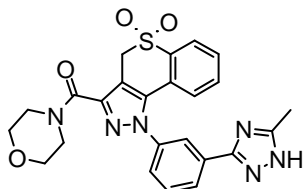


35

A una solución de *N*-hidroxi-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]benceno-carboximidamida (150 mg; 0,32 mmol) en EtOAc seco se añade ácido propiónico (13  $\mu$ l; 0,32 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno seguido de TEA (0,13 ml; 0,963 mmol) y anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico (0,51 ml; 0,80 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno y se concentra al vacío. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1,2 % en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\square$  8,24-8,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,93-6,91 (d, *J* = 7,9 Hz,

1H), 4,91 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,02-3,0 (m, 2H), 1,33-1,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). EM (ESI+): 506,0. HPLC (máx. absor.) 97,13 %; tR: 4,34 min.

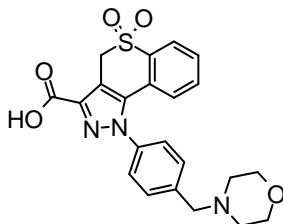
5 **Ejemplo 200: 5,5-dióxido de 1-[3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



10 A una solución de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H-il)]benzonitrilo (100 mg; 0,23 mmol) en tolueno seco se añade azida acética (34 mg; 0,46 mmol) y  $K_2CO_3$  (158 mg; 0,115 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se concentra al vacío. El residuo sólido se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,21-8,19 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 6,92-6,90 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,62-3,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). EM (ESI+): 491,0. HPLC (máx. absor.) 98,76 %; tR: 2,96 min.

15

**Ejemplo 238: 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

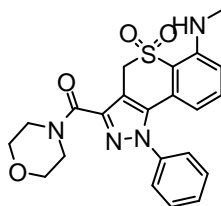


20

25 A una suspensión de 5,5-dióxido del ácido 1-[4-(hidroximetil)fenil]-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30 mg; 0,08 mmol; 1 eq.) en DCE (2 ml) a 0 °C se añade cloruro de tionilo (15 ml; 0,2 mmol; 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 15 min, el solvente se elimina y, a continuación, se añade una solución de morfolina (300  $\mu$ l; 10 V) en DCE (2 ml). Después de agitar durante toda la noche, el solvente se elimina y el residuo sin procesar se purifica mediante Autoprep para obtener el compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (dd,  $J = 1,3, 7,7$  Hz, 1H), 7,69-7,41 (m, 5H), 6,93-6,72 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,76-3,53 (m, 5H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 91,4 %; tR: 2,26 min. EM (ESI+): 439,98.

25

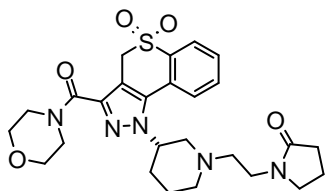
30 **Ejemplo 212: 5,5-dióxido de N-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-6-amina**



35 A una solución de N-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol-6-amina (90 mg; 0,22 mmol) en THF: H $_2$ O (1:1, 10 ml) se añade oxona (545 mg; 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agita a TA

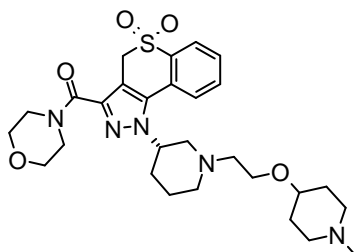
5 durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se añade EtOAc a la mezcla de reacción que se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,59-7,56 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,26-7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 5,98-5,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95-3,94 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,83-2,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H). EM (ESI+): 439,0. HPLC (máx. absor.) 95,63 %; tR: 4,39 min.

10 **Ejemplo 440: enantiómero B de 1-(2-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il}etil)pirrolidin-2-ona**



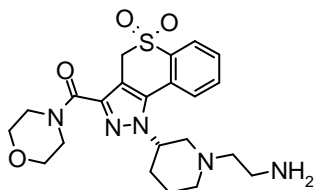
15 Una solución de 2-pirrolidona (35 mg; 0,42 mmol; 2 eq.) con NaH (10 mg; 0,42 mmol; 2 eq.) en ACN a 0 °C se añade a una solución de enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) y NaI (31 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) en ACN (2 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 18 h, tras lo cual se añade DCM y la fase orgánica se lava con agua y salmuera. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, se purifica mediante MD-Autoprep para obtener 11 mg (9 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 7,81-7,67 (m, 1H), 4,89-4,64 (m, 3H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,83-3,56 (m, 8H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,67-2,34 (m, 4H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,15-1,54 (m, 8H). EM (ESI+): 528,5. HPLC (máx. absor.) 97,6 %; tR: 1,86 min.

20 **Ejemplo 454: enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-(1-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]etil}piperidin-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol**



25 Una solución de enantiómero B de 5,5-dióxido 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1,4-dihidrotiocromeno[4,3-c]pirazol (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) y NaH (18 mg; 0,42 mmol; 2 eq.) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C se añade a una solución de 1-metil-4-piperidinol (49 µl; 0,42 mmol; 2 eq.) y NaI (31 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) en ACN (2 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 18 h, tras lo cual se añade DCM y la fase orgánica se lava con agua y salmuera. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, se purifica mediante MD-Autoprep para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): □ 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98-7,87 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 3H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 6H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,37-3,16 (m, 3H), 3,15-2,93 (m, 4H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,30-1,59 (m, 10H). EM (ESI+): 558,3. HPLC (máx. absor.) 75,1 %; tR: 1,74 min.

30 **Ejemplo 452: enantiómero B de 2-{3-[3-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]piperidin-1-il}etanamina**

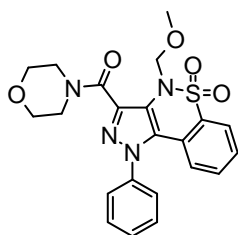


40

A una solución de enantiómero B de 5,5-dióxido de 1-[1-(2-cloroetil)piperidin-3-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,4-dihidrotio-cromeno[4,3-c]pirazol (90 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.) en CH<sub>3</sub>CN (0,90 ml) se añade amoníaco ac. (181,88 µl; 2,82 mmol; 15,00 eq.) y la reacción se agita a 135 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas, cuya purificación posterior mediante MD-Autoprep permite obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,79 (c, *J* = 16,2 Hz, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,15 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,90 (c, *J* = 13,0 Hz, 3H), 2,73-2,53 (m, 2H), 2,27-2,02 (m, 2H), 2,00-1,59 (m, 3H). EM (ESI+): 460,3. HPLC (máx. absor.) 55,4 %; tR: 2,09 min.

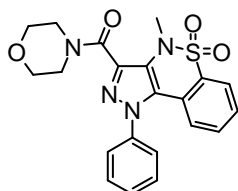
#### Procedimiento AY

10 **Ejemplo 487: 5,5-dióxido de 4-(metoximetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[4,3-c]-[1,2]benzotiazina**



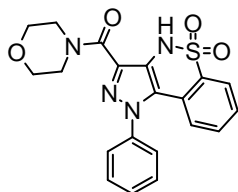
15 Una mezcla de 2-bromo-*N*-(metoximetil)-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (240 mg; 0,45 mmol; 1,00 eq.), acetato de paladio (20 mg; 0,09 mmol; 0,20 eq.), trifetilfosfina (94 mg; 0,36 mmol; 0,80 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (584 mg; 1,79 mmol; 4,00 eq.) se purga con N<sub>2</sub> durante 10 min. Se añade tolueno (50 ml) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho corto de celite y se lava con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con NaHCO<sub>3</sub> y a continuación con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03 (dd, *J* = 1,3, 7,5 Hz, 1H), 7,88-7,46 (m, 7H), 7,04-6,94 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,89 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 83,4 %; tR: 3,71 min. EM (ESI+): 423,2.

25 **Ejemplo 488: 5,5-dióxido de 4-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[4,3-c][1,2]benzotiazina**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento AY se obtiene 5,5-dióxido de 4-metil-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[4,3-c][1,2]benzotiazina a partir de 2-bromo-*N*-metil-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida para obtener 4 mg (19 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,04-7,98 (m, 1H), 7,76-7,55 (m, 7H), 7,00-6,92 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 6H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), HPLC (máx. absor.) 100,0 %; tR 3,45 min. EM (ESI+) 425,3.

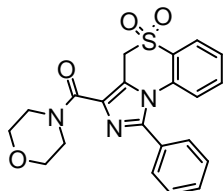
35 **Ejemplo 489: 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[4,3-c][1,2]benzotiazina**



40 A una solución de 5,5-dióxido de 4-(metoximetil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-1,4-dihidropirazolo[4,3-c]-[1,2]benzotiazina (85 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añade HCl (0,75 ml; 1 M; 0,75 mmol; 4,00 eq.) tras lo cual, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 90 min bajo irradiación de microondas (\*2). Se añade DCM a la mezcla de reacción que se neutraliza a pH 6 con NaHCO<sub>3</sub>, se extrae con DCM, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se purifica

mediante MD-Autoprep para obtener 8 mg (10 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,94 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,71-7,50 (m, 7H), 6,99-6,86 (m, 1H), 3,83-3,55 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 97,4 %; t<sub>R</sub>: 3,27 min. EM (ESI<sup>+</sup>): 411,2.

5 **Ejemplo 486: 5,5-dioxano de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-4H-imidazo[5, 1-c] [1, 4]benzotiazina**



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento Q se obtiene 5,5-dióxido de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-4H-imidazo[5,1-c] [1,4]benzotiazina a partir de 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-1-fenil-4H-imidazo[5,1-c] [1,4]benzotiazina para obtener 16 mg (73 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) □ 8,04-8,02 (m,1H),7,61-7,58 (m, 2H),7,55-7,52 (m, 3H),7,50-7,43 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,63 (m, 6H). EM (ESI<sup>+</sup>): 410,0; HPLC (máx. absor.) 94,7 %; t<sub>R</sub>: 3,73 min.

15 **Ejemplo 600: ensayos biológicos**

Pi3K alfa

20 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, por sus siglas en inglés, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policatiónico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión débil (como <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, <sup>33</sup>P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

25 A una placa MTP de 384 pocillos que contienen 5 µl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 2 %; hasta obtener una concentración final de 20; 5; 1,25; 0,3125; 0,0781; 0,0195; 0,0049; 0,0012; 0,0003 y 0,00075 µM del compuesto de ensayo), se le añaden los siguientes componentes del ensayo: **1**) 5 µl de micelas lipídicas, **2**) 5 µl de tampón quinasa ([<sup>33</sup>P]ATP 30 µM/200 nCi, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 100 µM, sal sódica de ácido cólico al 0,1 %, glicerofosfato beta 1 mM en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3**) 5 µl (30 ng) de GST-PI3K recombinante humano (en Hepes 40 mM, pH 7,4). Tras la incubación a 30 °C durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 60 µl de una solución que contiene 75 µg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 5 mM y EDTA 5 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a 30 °C durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 horas, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBeta™.

Pi3K beta

40 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policatiónico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión débil (como <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, <sup>33</sup>P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

45 A una placa MTP de 384 pocillos que contienen 5 µl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 2 %; hasta obtener una concentración final de 20; 5; 1,25; 0,3125; 0,0781; 0,0195; 0,0049; 0,0012; 0,0003 y 0,00075 µM del compuesto de ensayo), se le añaden los siguientes componentes del ensayo: **1**) 5 µl de micelas lipídicas, **2**) 5 µl de tampón quinasa ([<sup>33</sup>P]ATP 70 µM/300 nCi, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 µM, sal sódica de ácido cólico al 0,2 % en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3**) 5 µl (12 ng) de GST-PI3K recombinante humano (en Hepes 40 mM, pH 7,4). Tras la incubación a 30 °C durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 60 µl de una solución que contiene 75 µg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 5 mM y EDTA 5 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a 30 °C durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas

con neomicina durante 5 horas, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBeta™.

#### Pi3K delta

5 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policationico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión débil (como <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, <sup>33</sup>P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

10 A una placa MTP de 384 pocillos que contienen 5 µl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 2 %; hasta obtener una concentración final de 20; 5; 1,25; 0,3125; 0,0781; 0,0195; 0,0049; 0,0012; 0,0003 y 0,00075 µM del compuesto de ensayo), se le añaden los siguientes componentes del ensayo: **1)** 5 µl de micelas lipídicas, **2)** 5 µl de tampón quinasa ([<sup>32</sup>P]ATP 260 µM/300 nCi, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT 4 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,4 µM en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3)** 5 µl (50 ng) de GST-PI3K recombinante humano (en Hepes 40 mM, pH 7,4). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 60 µl de una solución que contiene 75 µg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 6,5 mM y EDTA 6,5 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 horas, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBeta™.

#### Pi3K gamma

25 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policationico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión débil (como <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, <sup>33</sup>P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

30 A una placa MTP de 384 pocillos que contienen 5 µl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 2 %; hasta obtener una concentración final de 20; 5; 1,25; 0,3125; 0,0781; 0,0195; 0,0049; 0,0012; 0,0003 y 0,00075 µM del compuesto de ensayo), se le añaden los siguientes componentes del ensayo: **1)** 5 µl de micelas lipídicas, **2)** 5 µl de tampón quinasa ([<sup>32</sup>P]ATP µM/200 nCi, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 100 µM, sal sódica de ácido cólico al 0,1 %, glicerofosfato beta 1 mM en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3)** 5 µl (30 ng) de GST-PI3K recombinante humano (en Hepes 40 mM, pH 7,4). Tras la incubación a 30 °C durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 60 µl de una solución que contiene 75 µg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 5 mM y EDTA 5 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a 30 °C durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 horas, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBeta™.

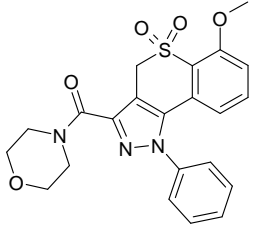
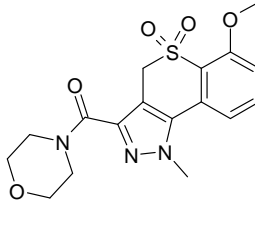
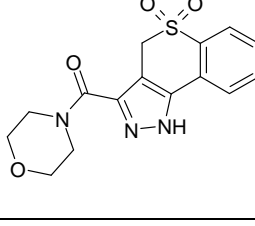
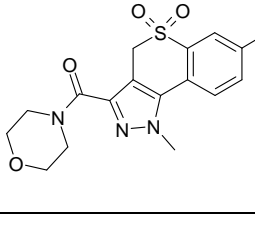
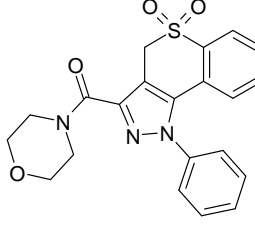
45 Los valores indicados en la tabla I a continuación se refieren a la mejor CI<sub>50</sub> (µM) obtenida con las cuatro isoformas de PI3K descritas anteriormente, es decir, la cantidad necesaria para obtener una inhibición del 50 % de dicho objetivo.

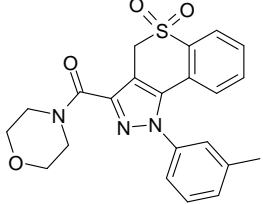
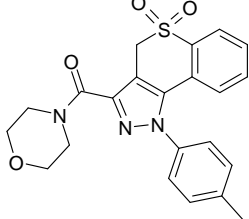
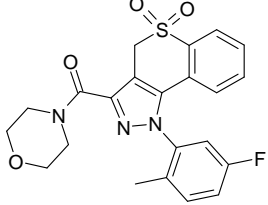
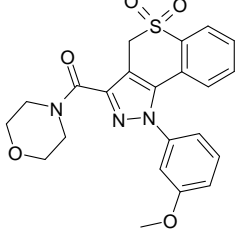
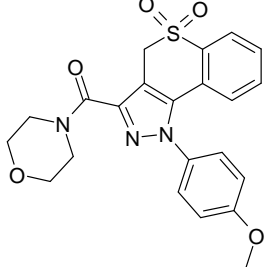
#### **Ejemplo 512: ensayo mecanicista en células diana**

50 La actividad celular de los ejemplos se midió mediante un formato de ensayo por citometría de flujo usando una línea celular de linfocitos B Ramos (ATCC n.º CRL-1923). Estas células se incubaron durante toda la noche en suero al 5 % y al día siguiente se dejaron sin suero para reducir el fondo de fosforilación de AKT, se preincubaron con los compuestos de ensayo durante 20 min y, a continuación, se estimularon con anticuerpo anti-IgM humana (Jackson Immuno Research n.º 109 006 129) (10 µg/ml final) durante 15 minutos. La reacción se detuvo mediante la fijación de las células con paraformaldehído al 4 % (final) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron dos veces con tampón fosfato salino (PBS), se permeabilizaron en PBS-Triton X-100 al 0,2 % durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lavaron dos veces con PBS y una con PBS al 4 %. Las células se incubaron con anti-p-AKT (Ser 473) (Cell Signalling n.º 4058L) (dilución 1/70) en PBS-suero al 4 % durante una hora a temperatura ambiente. Después de dos lavados en PBS-suero al 4 %, las células se tiñeron con una mezcla de anti-IgM humana de ratón-APC (BD Pharmingen n.º 551062) (1:50), anti-IgG de conejo-Alexa 488 (Invitrogen Ref. A-45558A) (1:200) e IgG de cabra (5 mg/ml, 10 mg) (Zymed n.º 02-6202) (1:200) durante 30 minutos a 4 °C. Las células se lavaron dos veces en PBS y

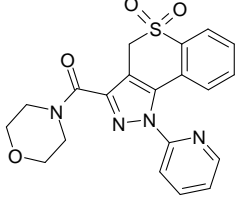
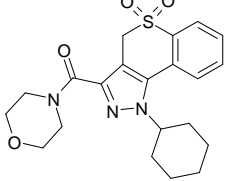
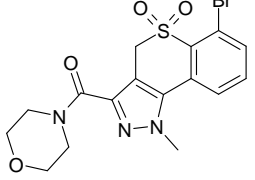
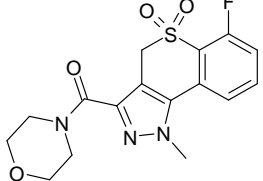
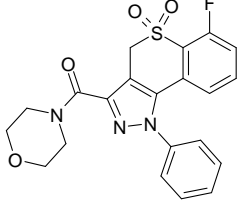
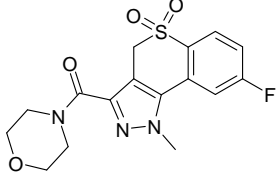
se resuspendieron en PBS. La suspensión de células se pasó por un citómetro de flujo FC500 (Beckman Coulter), seleccionando las células IgM positivas y se midió la fosforilación de AKT. A continuación, en la tabla I se recogen ejemplos de las actividades inhibitorias de los compuestos según la invención.

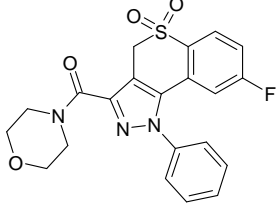
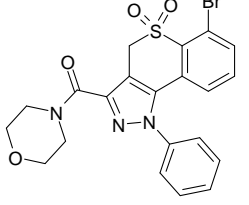
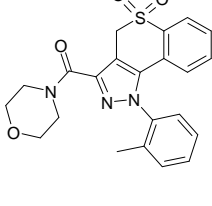
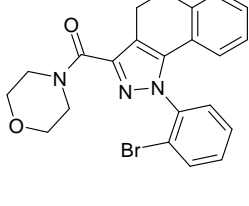
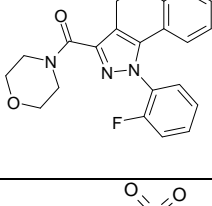
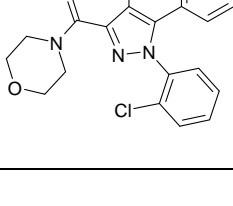
5 Tabla I

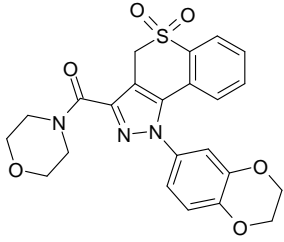
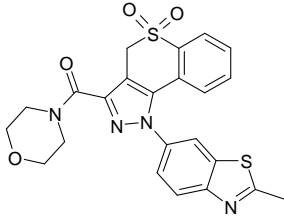
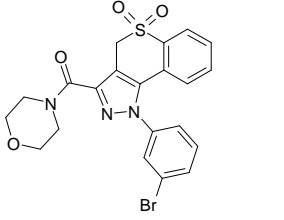
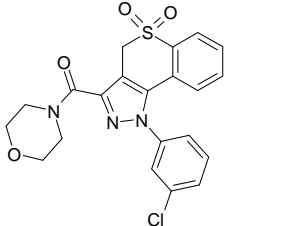
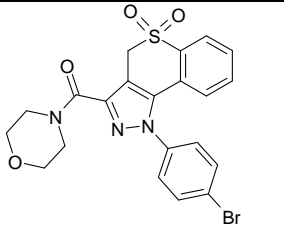
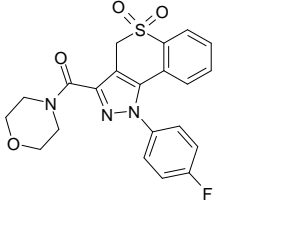
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
1		459	570
2		1730	---
3		2881	---
4		422	---
5		349	---

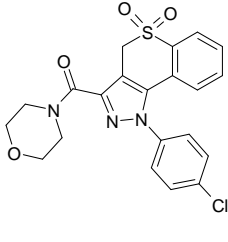
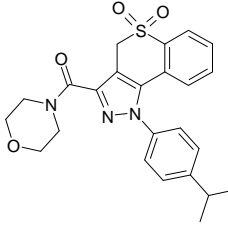
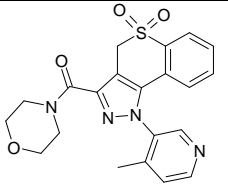
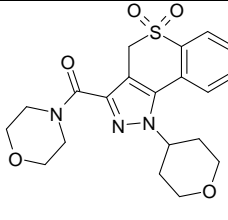
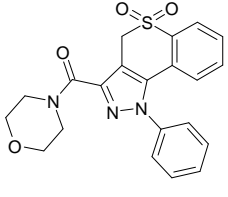
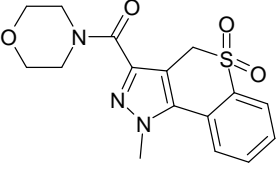
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
6		926	---
7		690	976
8		4195	---
9		1320	---
10		749	---

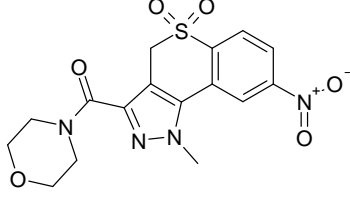
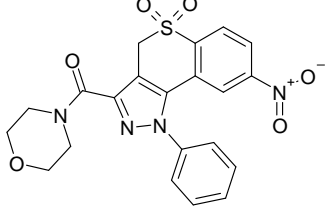
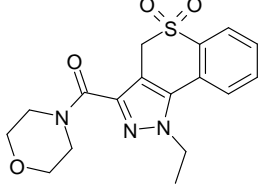
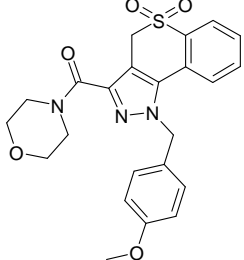
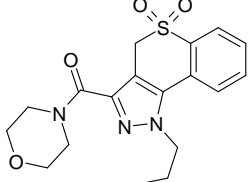
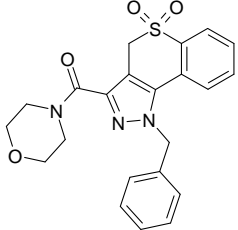


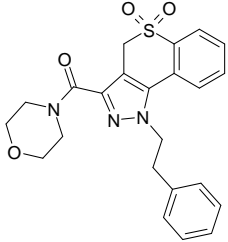
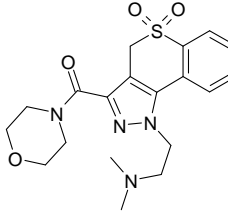
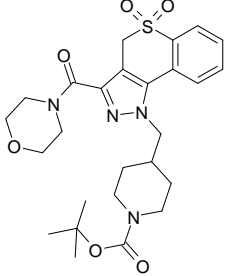
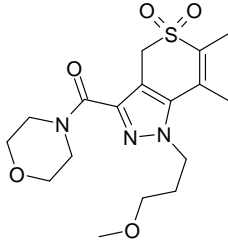
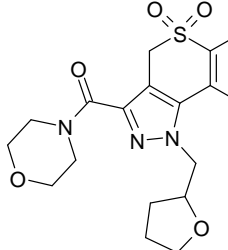
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
11		1595	---
12		136	167
13		1090	---
14		687	---
15		424	364
16		2215	---

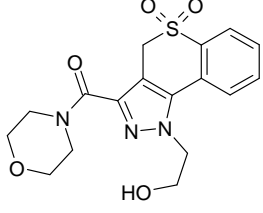
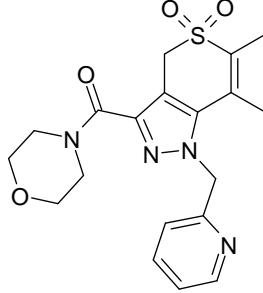
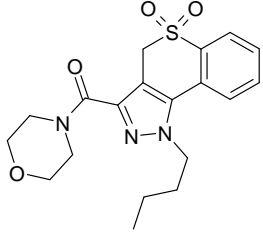
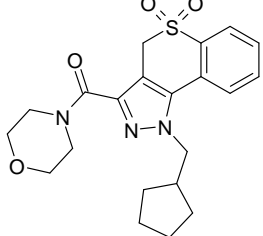
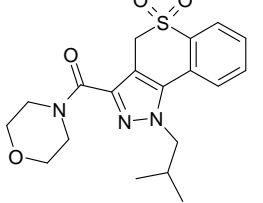
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
17		987	---
18		494	---
19		2285	---
20		5500	---
21		2000	---
22		4020	---

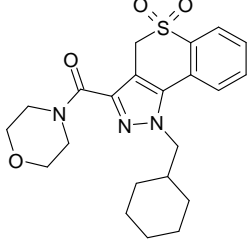
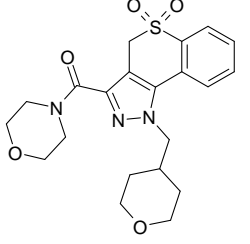
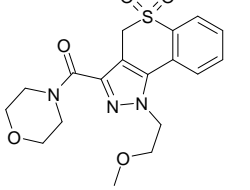
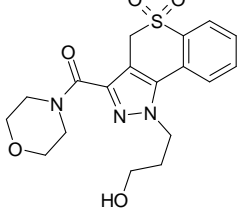
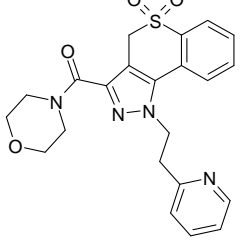
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
23		670	---
24		662	---
25		616	---
26		440	---
27		1123	---
28		373	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
29		895	---
30		1472	---
31		4045	---
32		223	---
33		244	706
34		1753	1800 (DE alta)

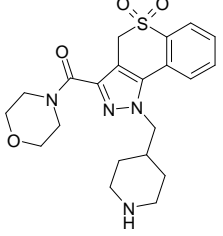
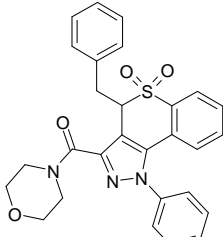
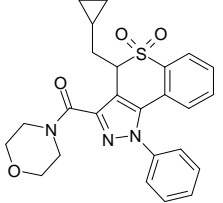
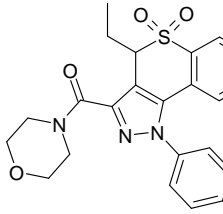
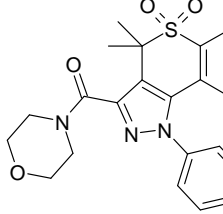
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
35		2770	---
36		1830	---
37		601	493
38		459	942
39		641	388
40		1189	---

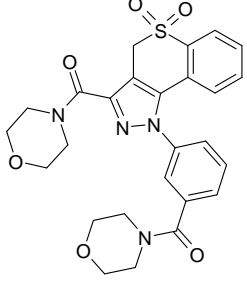
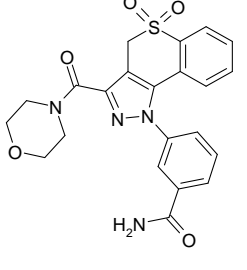
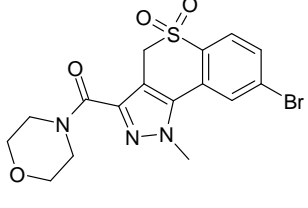
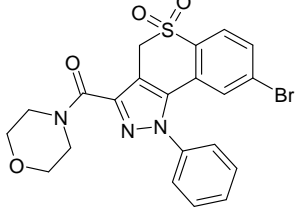
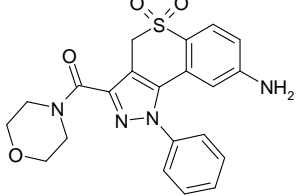
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
41		1440	---
42		1505	---
43		495	534
44		907	---
45		1560	---

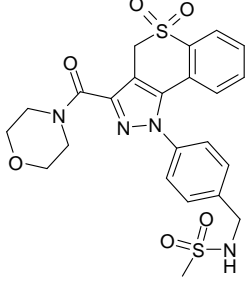
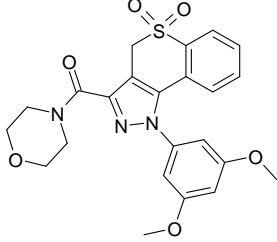
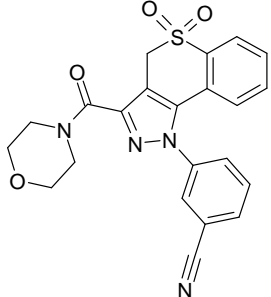
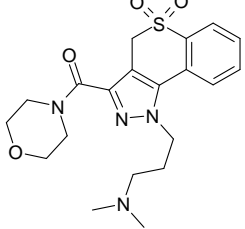
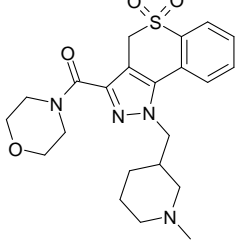
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
46		661	680
47		3955	---
48		377	---
49		247	---
50		960	---

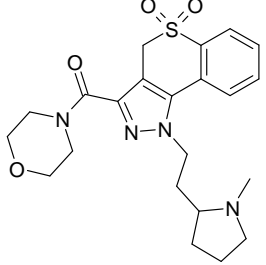
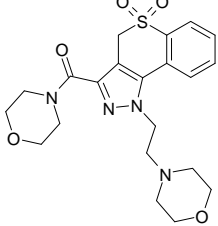
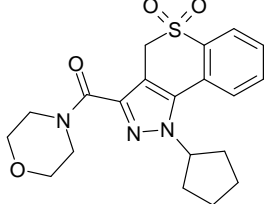
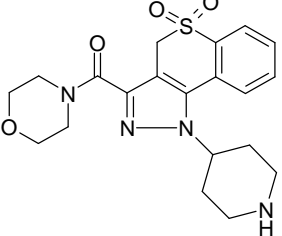
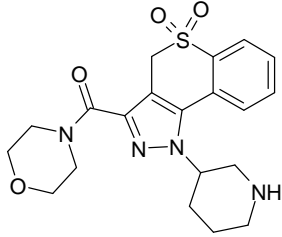
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
51		509	---
52		789	---
53		1290	---
54		2250	---
55		1915	---

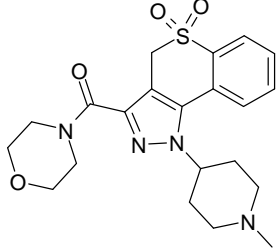
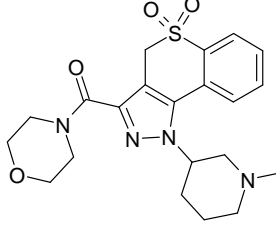
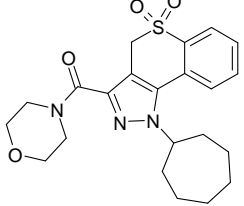
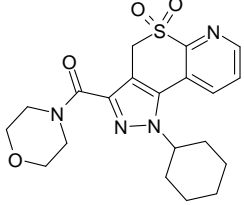
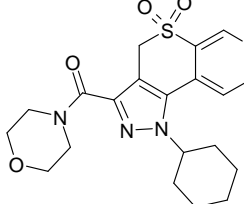


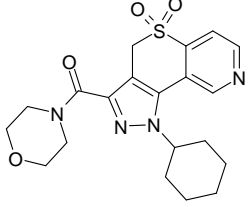
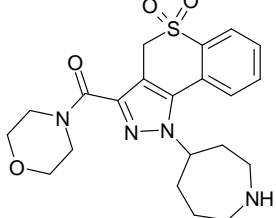
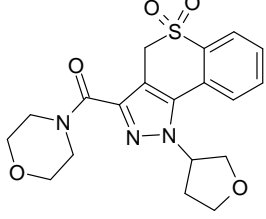
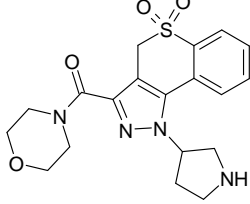
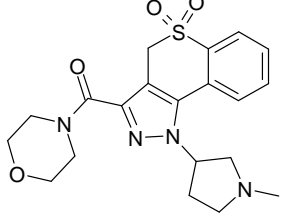
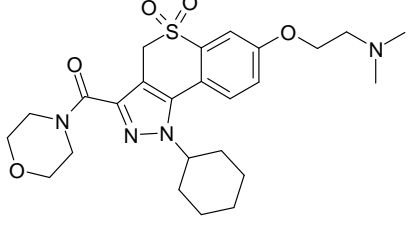
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
56		531	8150
57		2475	---
58		3900	---
59		2470	---
60		inh. 52 % a 20 $\mu$ M	---

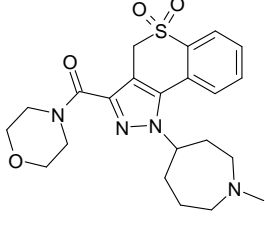
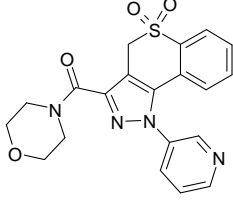
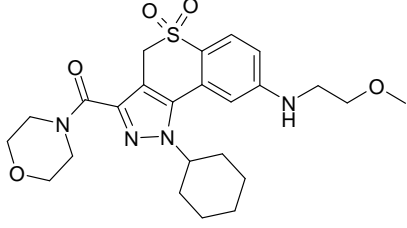
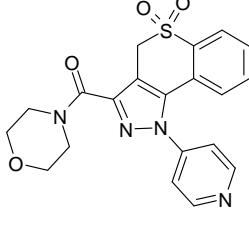
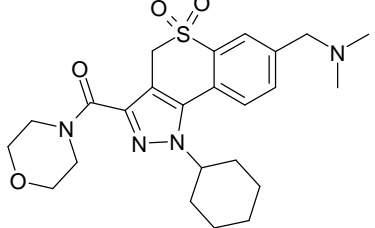
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
61		73	---
62		957	---
63		1044	---
64		1298	---
65		368	251

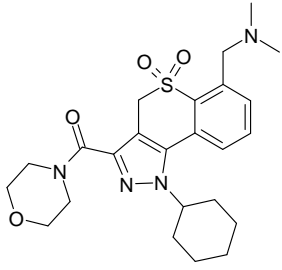
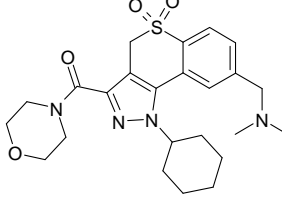
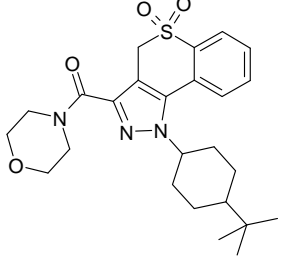
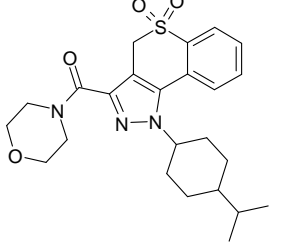
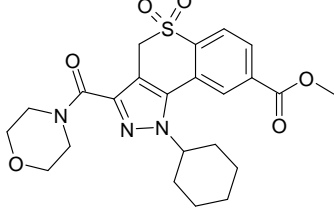
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
66		421	942
67		inh. 54 % a 20 µM	---
68		376	---
69		3114	---
70		6051	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
71		1233	---
72		795	---
73		205	317
74		1515	---
75		3008	---

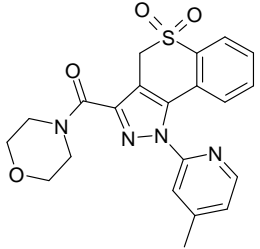
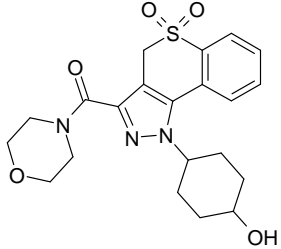
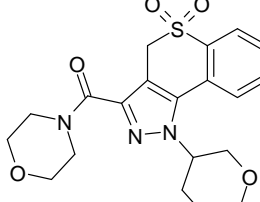
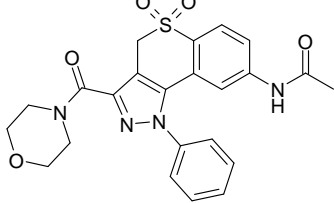
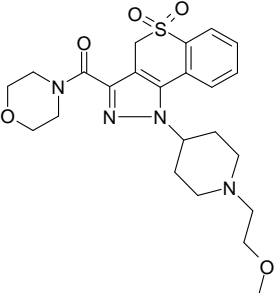
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
76		---	---
77		772	---
78		469	---
79		437	492
80		---	---

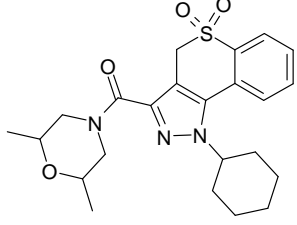
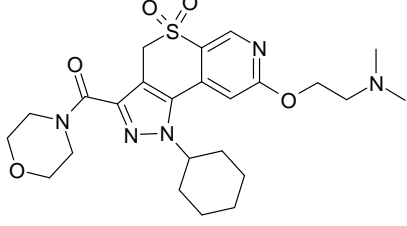
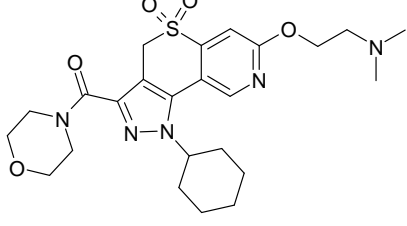
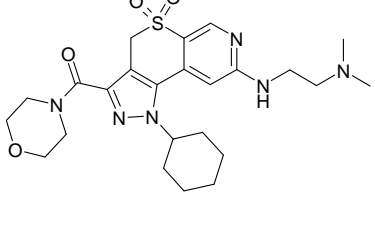
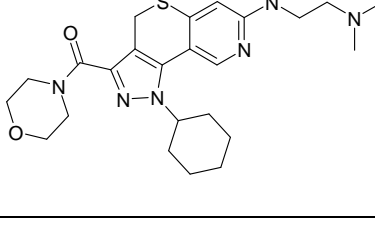
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
81		---	---
82		1900	---
83		---	---
84		4640	---
85		---	---
86		---	---

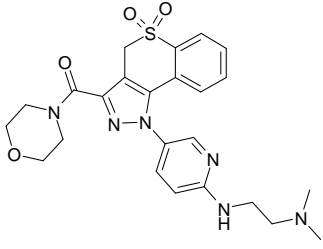
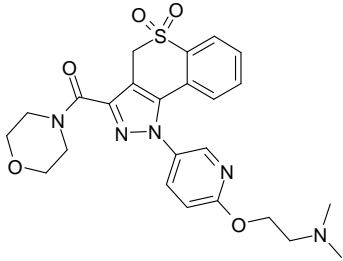
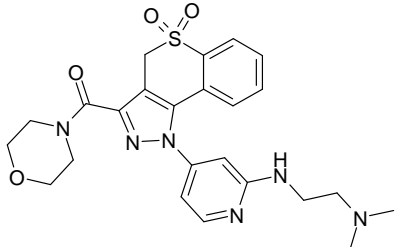
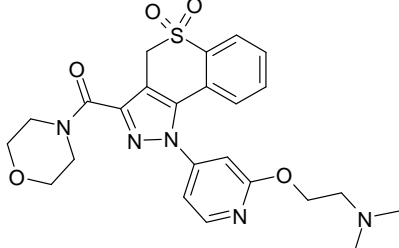
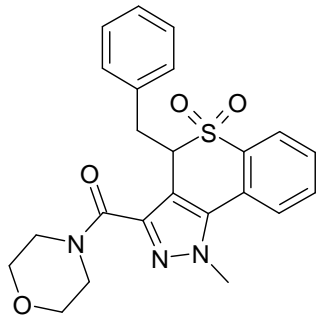
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
87		---	---
88		1130	---
89		1390	---
90		---	---
91		---	---

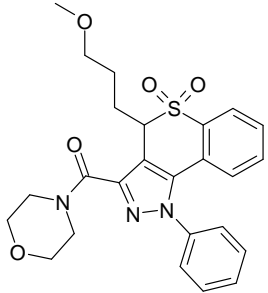
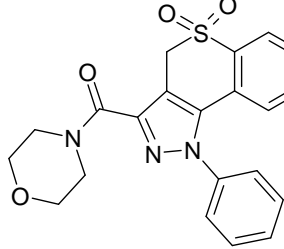
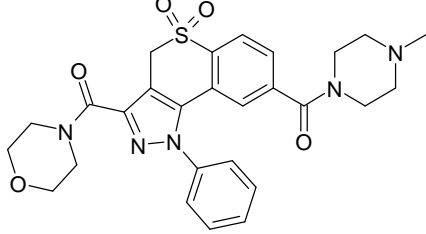
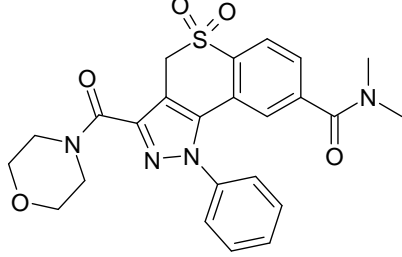
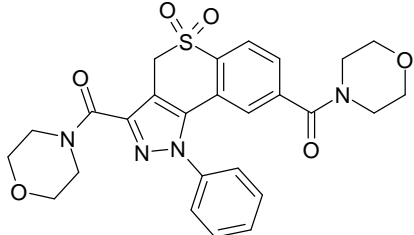
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
92		---	---
93		---	---
94		4120	---
95		---	---
96		---	---

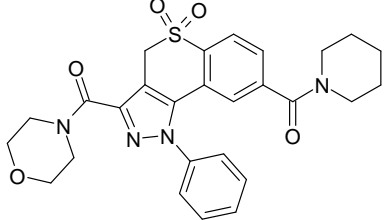
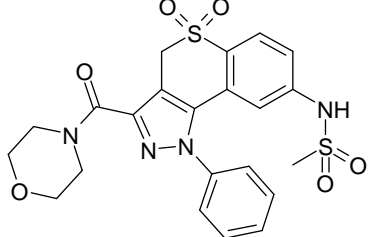
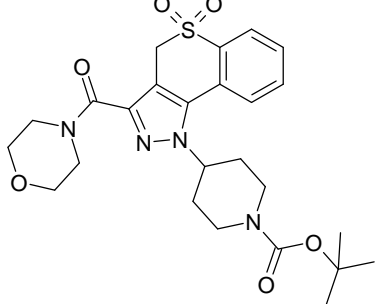
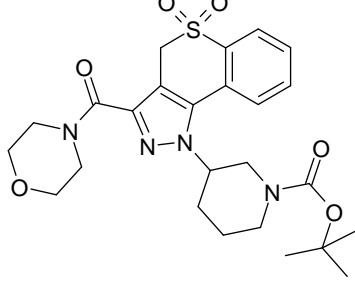


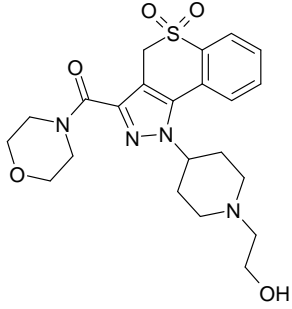
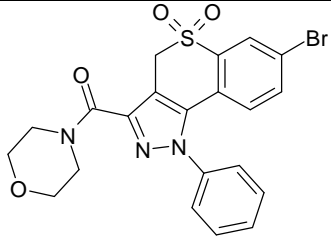
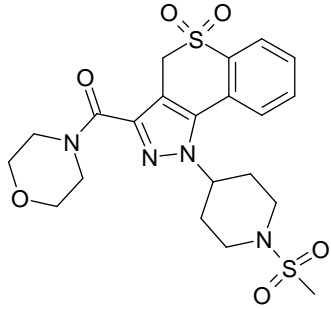
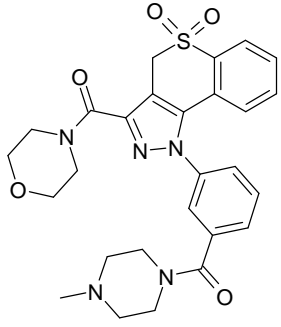
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
97		---	---
98		512	---
99		326	---
100		876	---
101		1920	---

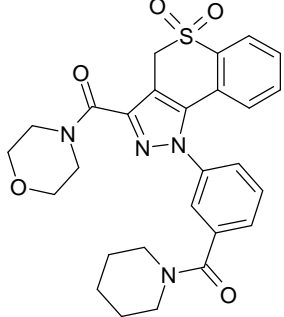
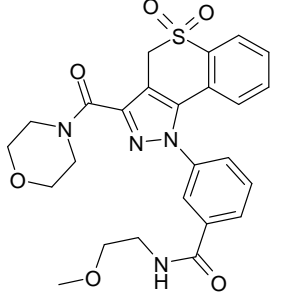
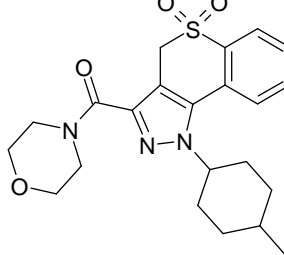
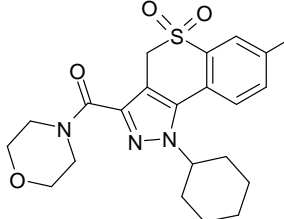
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
102		---	---
103		---	---
104		---	---
105		---	---
106		---	---

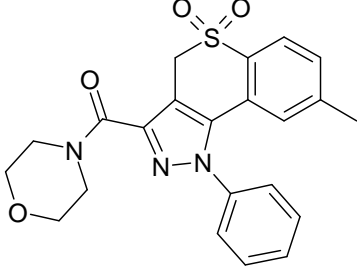
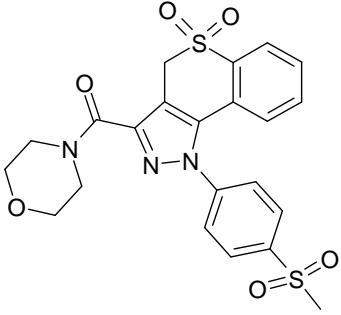
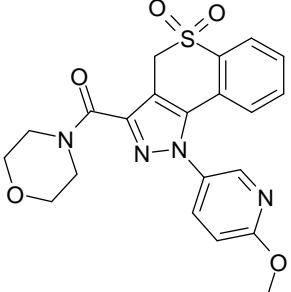
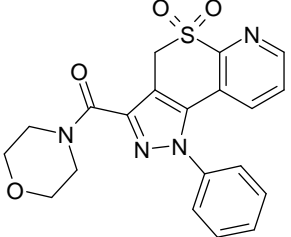
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
107		---	---
108		---	---
109		---	---
110		---	---
111		5270	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
112		5070	---
113		3350	---
114		4275	---
115		3728	---
116		3030	---

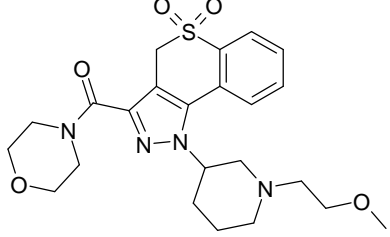
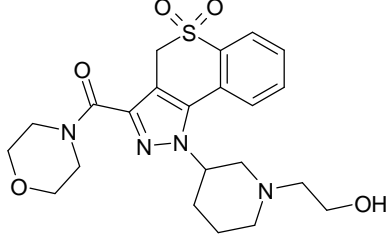
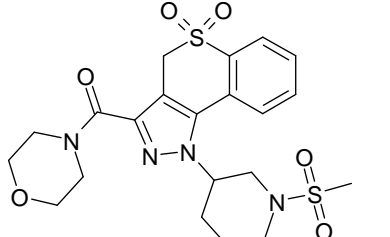
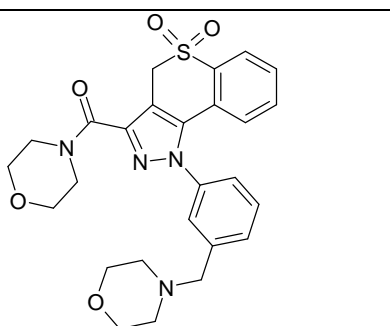
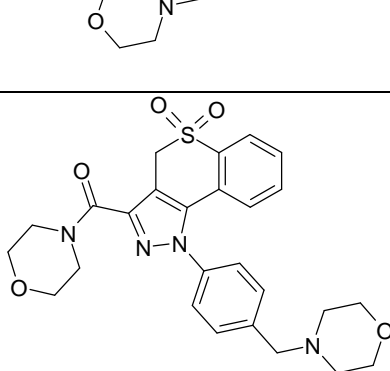
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
117		3412	---
118		1312	---
119		808	---
120		1544	---

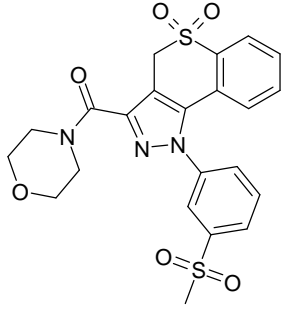
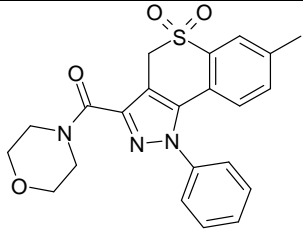
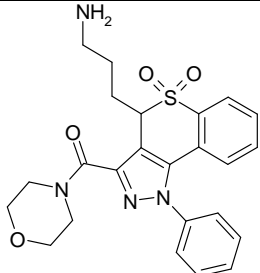
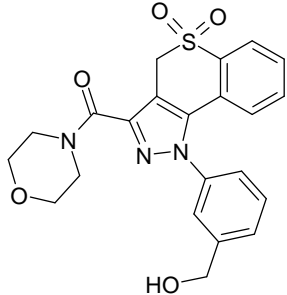
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
121		1755	---
122		904	---
123		2100	---
124		253	---

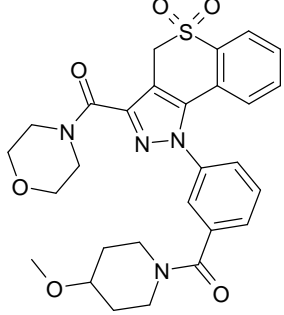
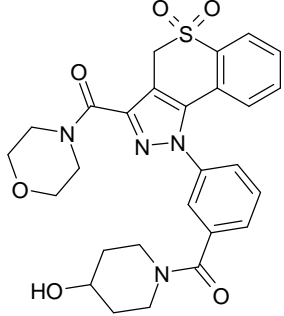
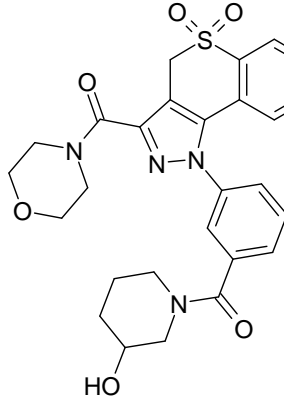
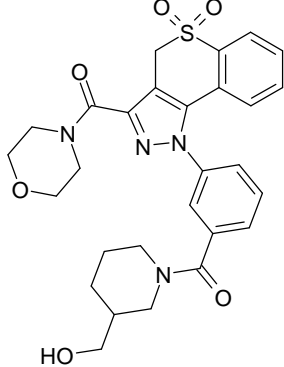
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
125		182	---
126		1112	---
127		426	---
128		691	---

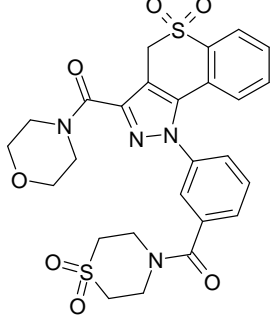
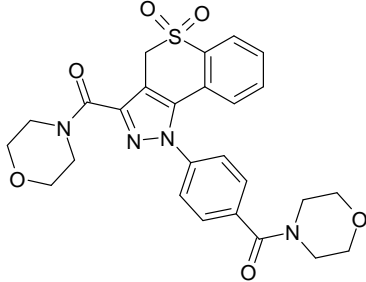
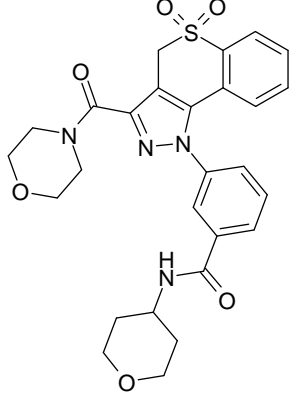
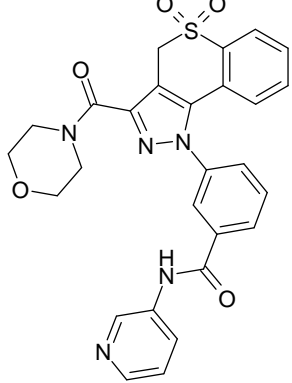
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
129		1500	---
130		4520	---
131		2200	---
132		530	---

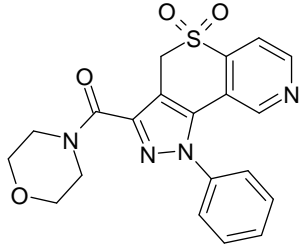
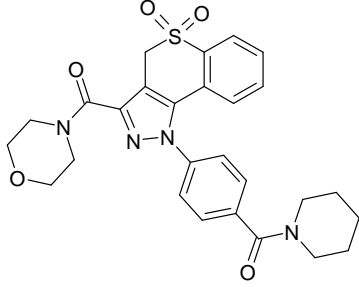
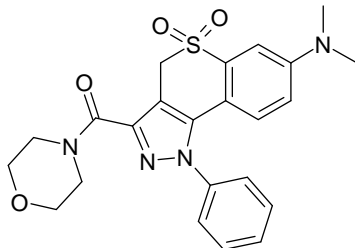
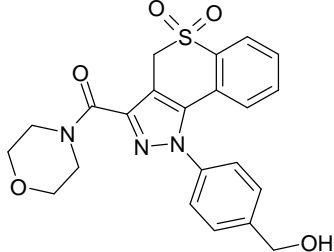
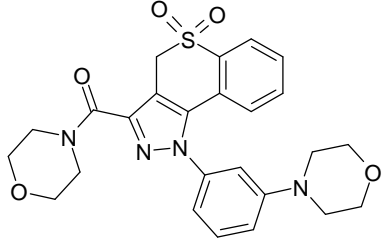


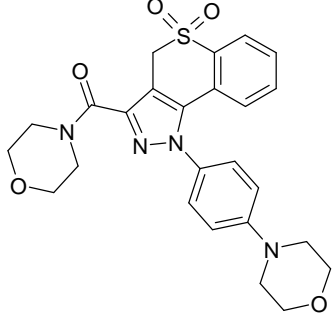
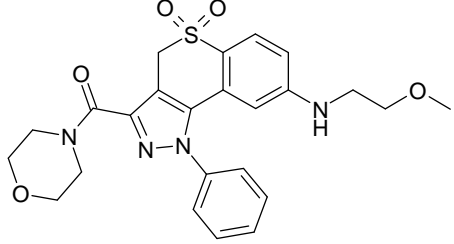
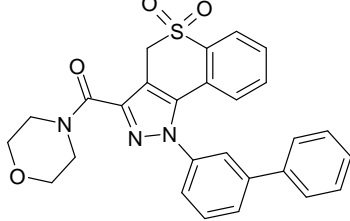
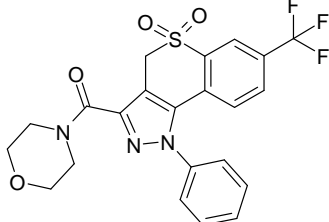
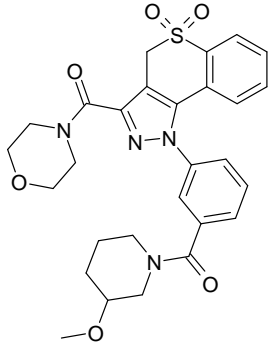
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
133		188	---
134		815	---
135		994	---
136		1300	---
137		170	300

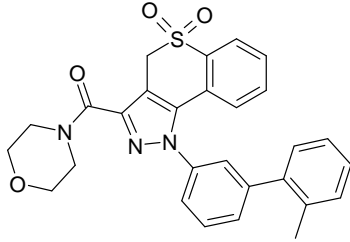
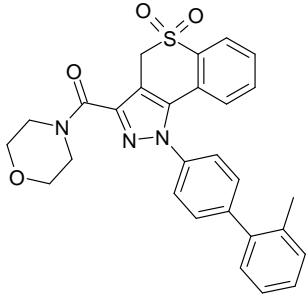
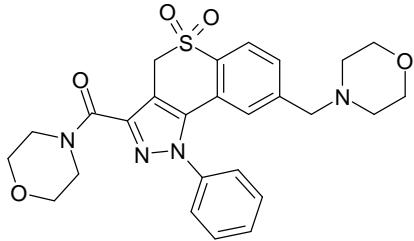
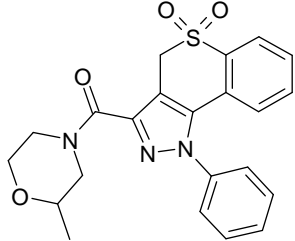
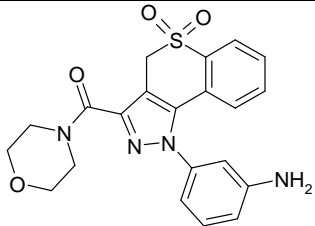
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
138		2564	---
139		1843	---
140		4524	---
141		2252	---

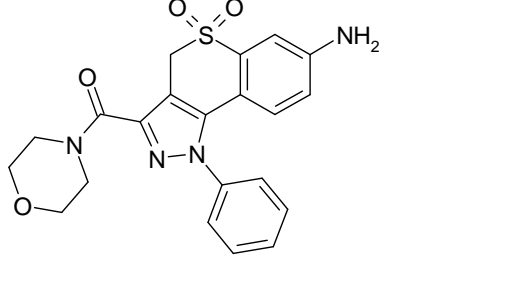
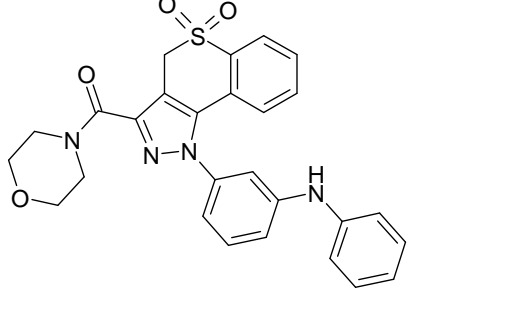
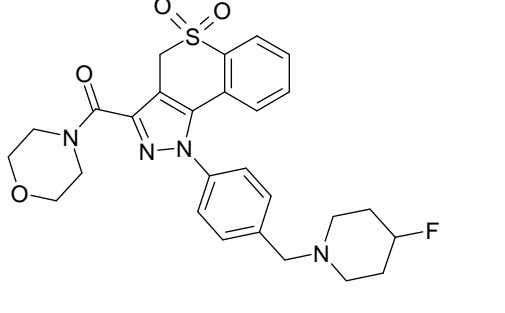
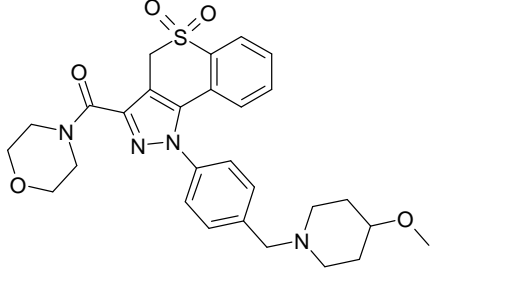
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
142		302	---
143		371	---
144		348	---
145		502	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
146		319	---
147		274	---
148		1258	---
149		926	---

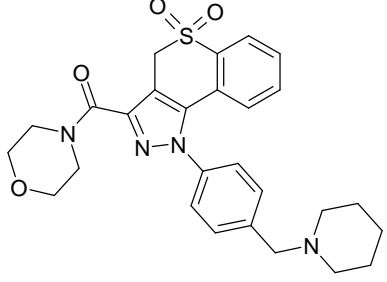
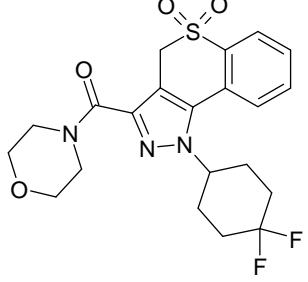
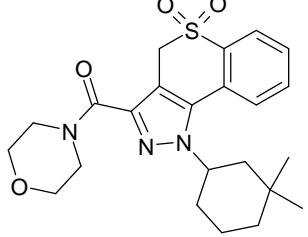
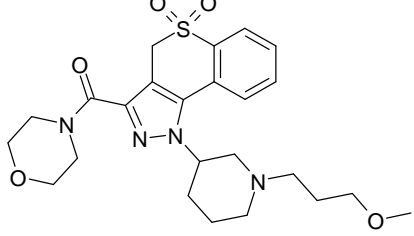
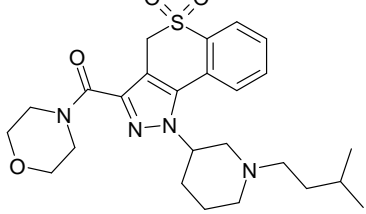
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
150		3050	---
151		238	---
152		5020	--
153		1064	---
154		673	---

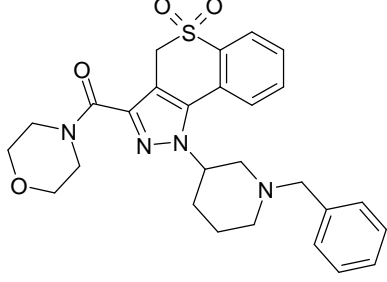
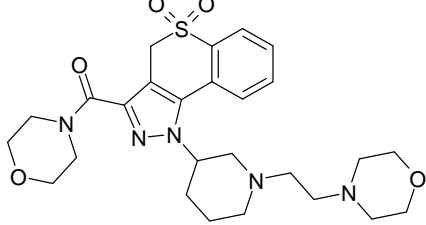
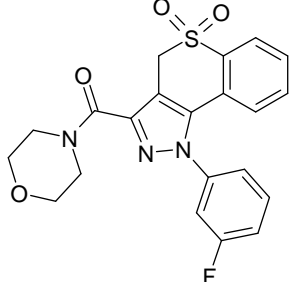
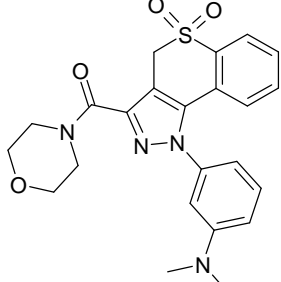
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
155		3943	---
156		902	---
157		764	---
158		3059	---
159		246	---

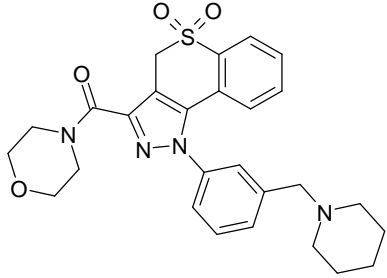
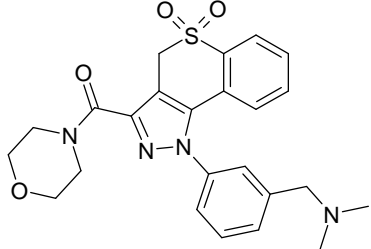
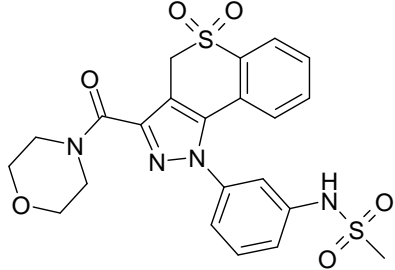
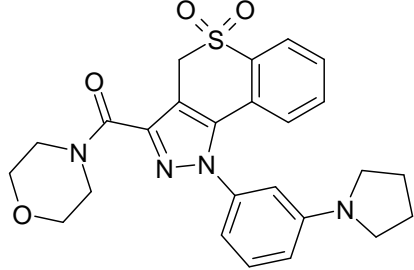
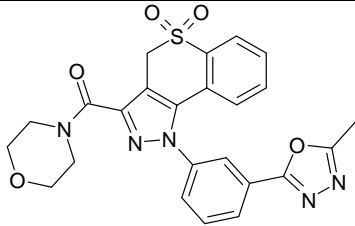
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
160		1075	---
161		6468	---
162		1620	---
163		2158	---
164		1940	---

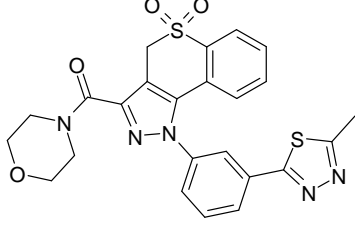
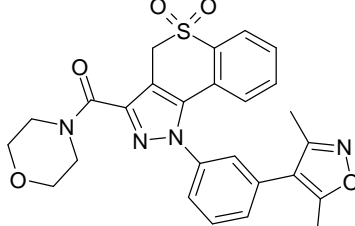
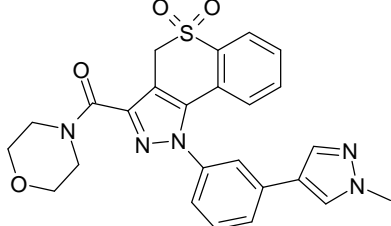
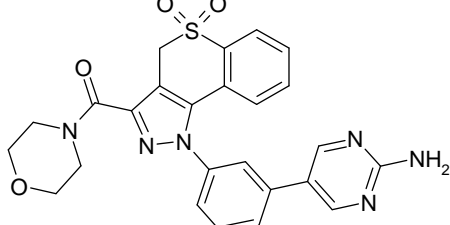
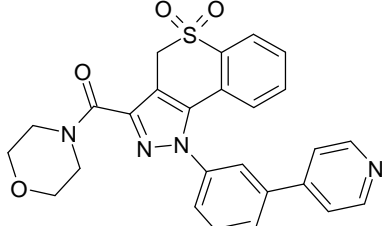
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
165		1128	---
166		2695	---
167		247	---
168		249	--

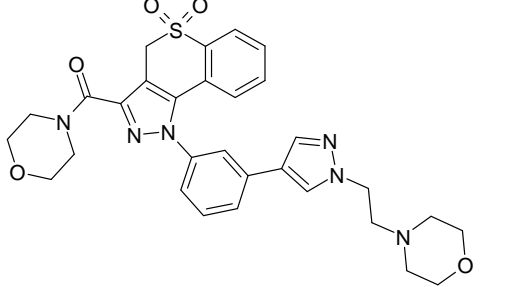
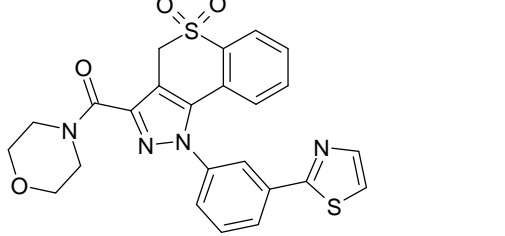
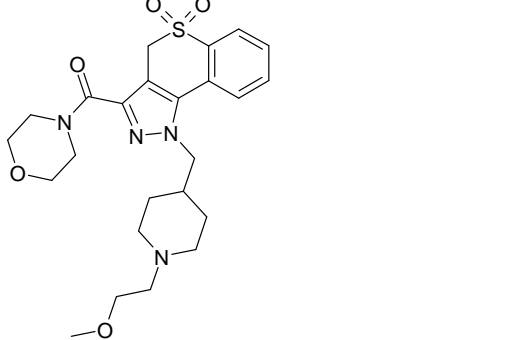
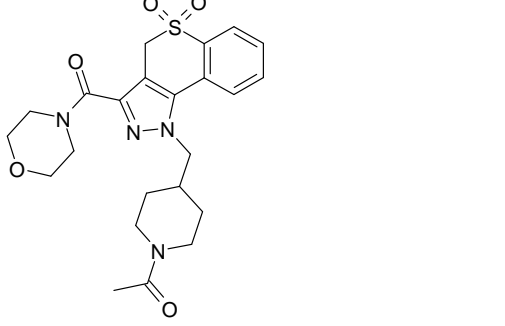


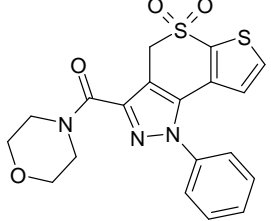
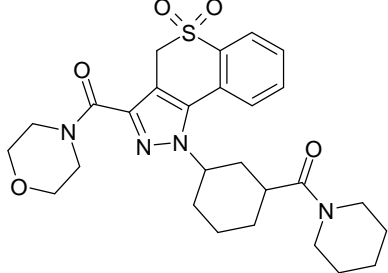
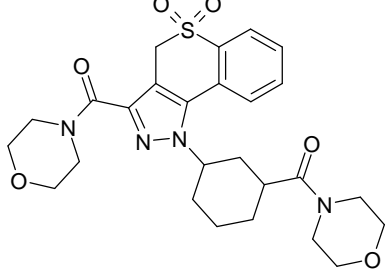
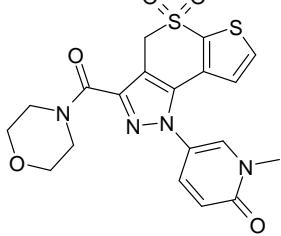
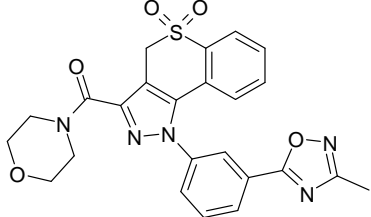
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
169		110	---
170		386	---
171		498	---
172		140	---
173		138	---

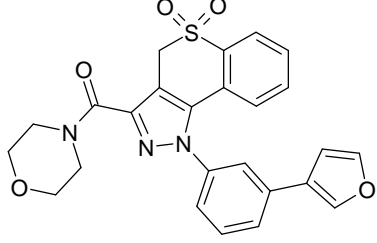
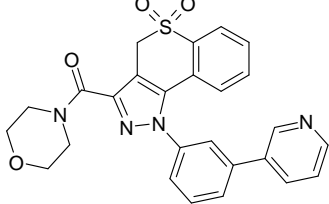
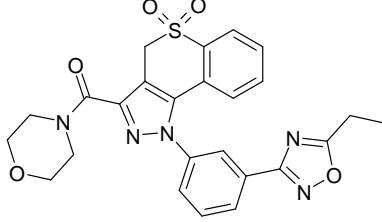
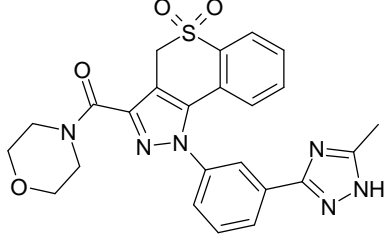
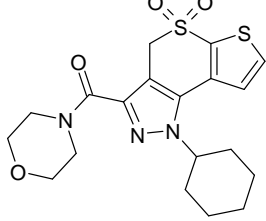
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
174		540	---
175		122	---
176		739	---
177		4720	---

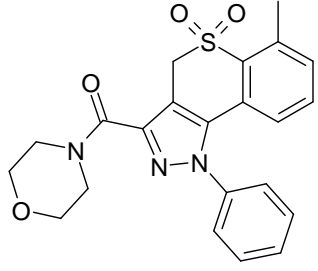
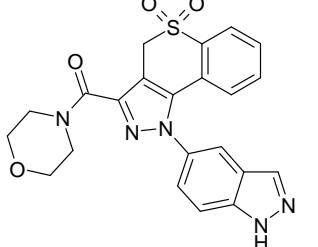
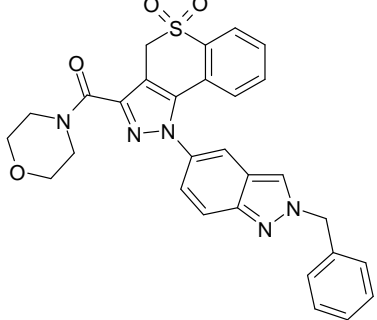
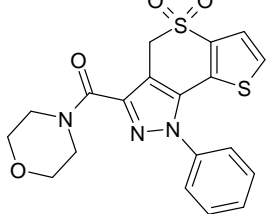
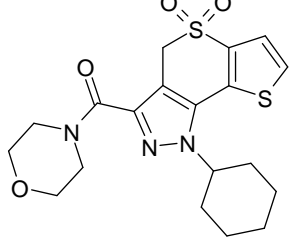
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
178		394	---
179		1112	---
180		1780	---
181		4949	---
182		1201	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
183		661	---
184		300	--
185		184	--
186		454	---
187		193	---

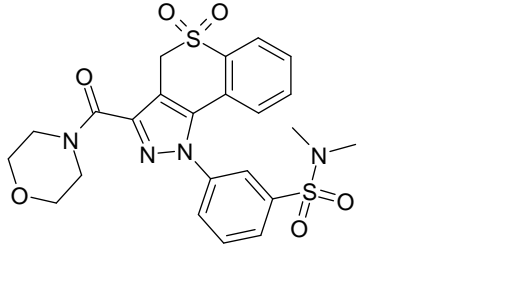
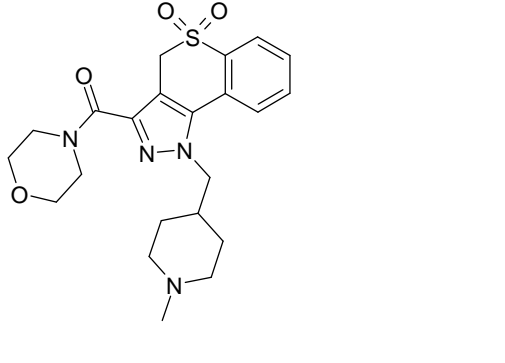
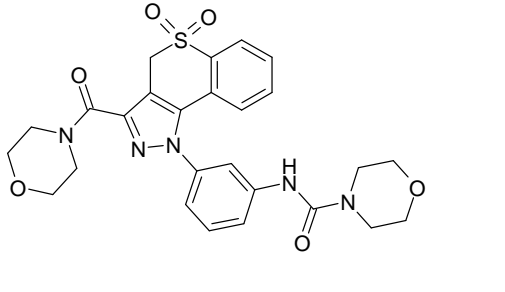
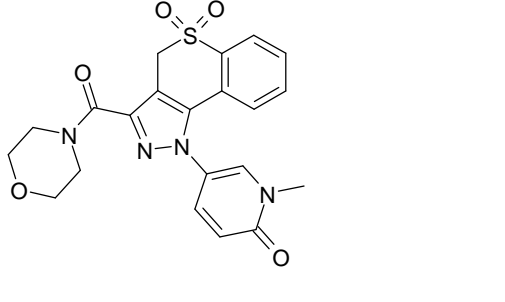
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
188		338	---
189		4219	---
190		681	---
191		2825	---

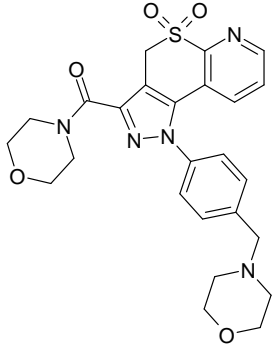
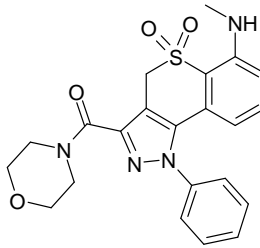
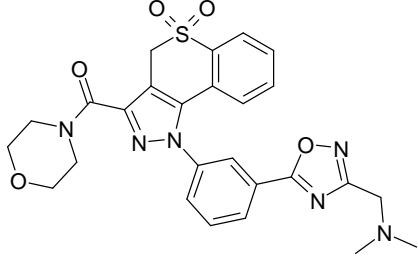
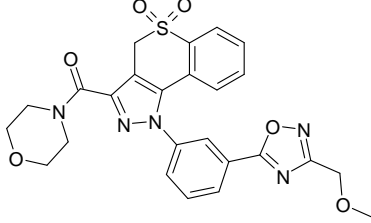
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
192		1699	---
193		362	---
194		420	---
195		2694	---
196		2694	---

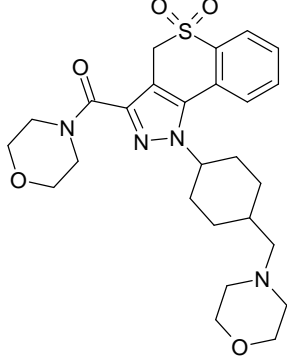
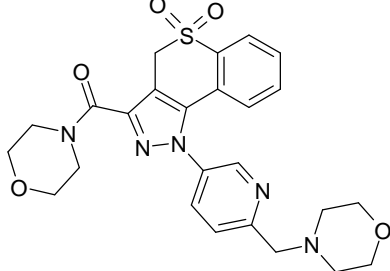
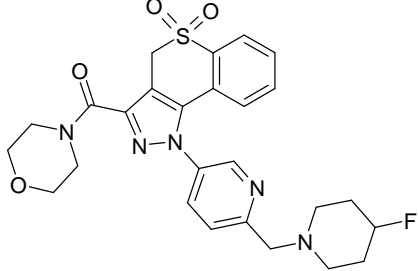
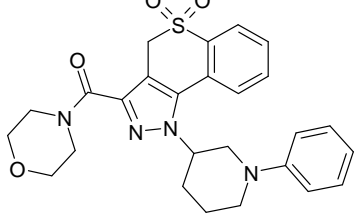
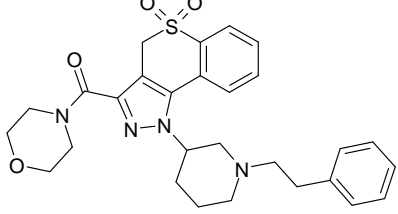
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
197		826	---
198		280	---
199		2588	---
200		4862	---
201		302	---

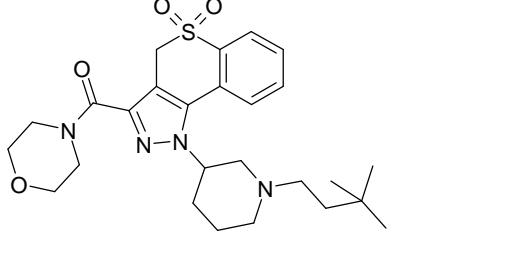
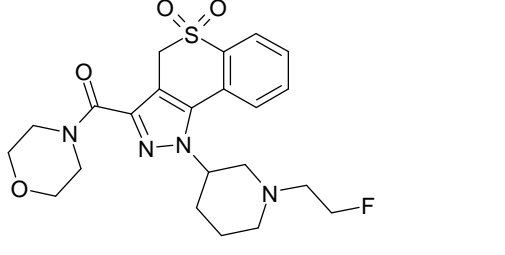
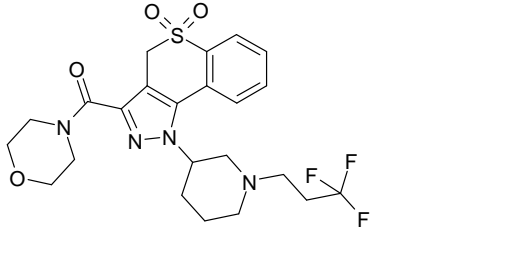
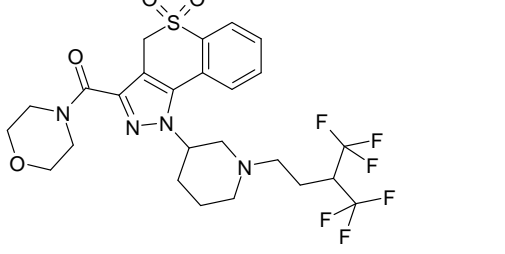
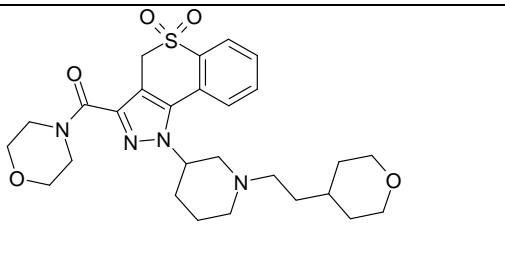
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
202		1737	---
203		1636	---
204		2077	---
205		643	---
206		212	---

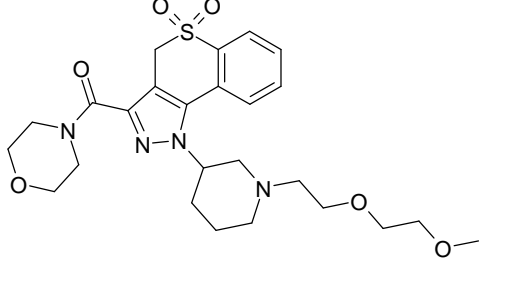
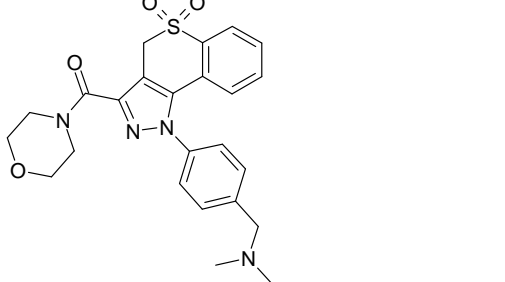
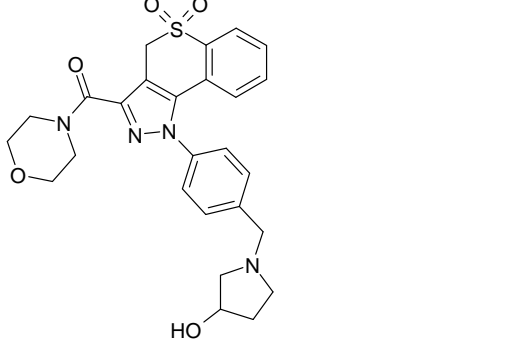
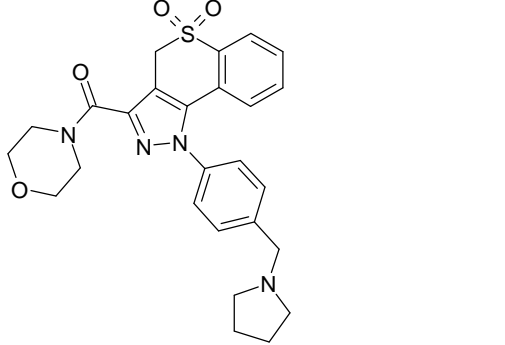


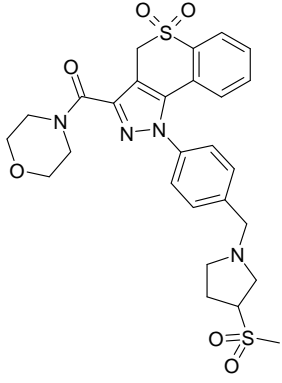
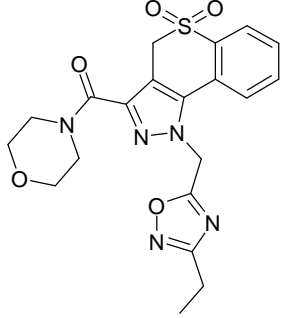
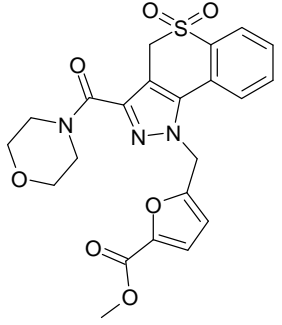
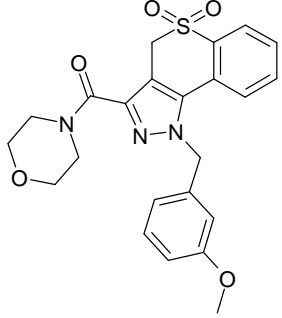
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
207		641	---
208		2651	---
209		3587	---
210		2946	---

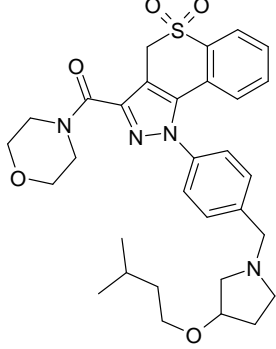
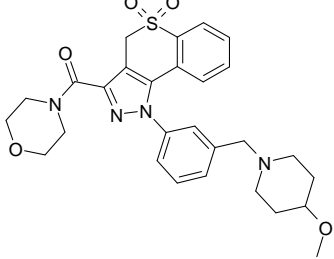
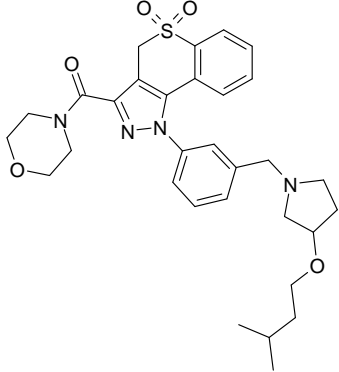
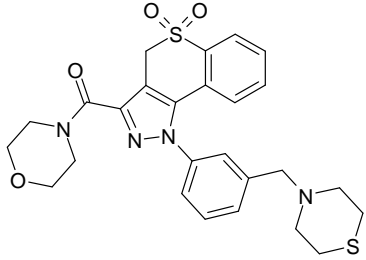
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
211		400	---
212		3510	---
213		2980	---
214		4190	---

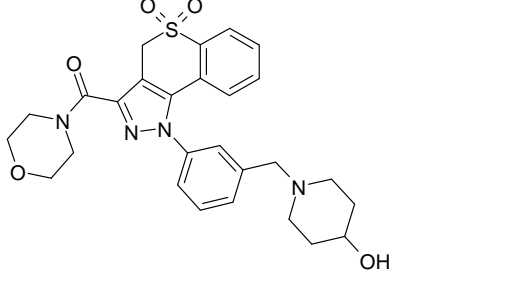
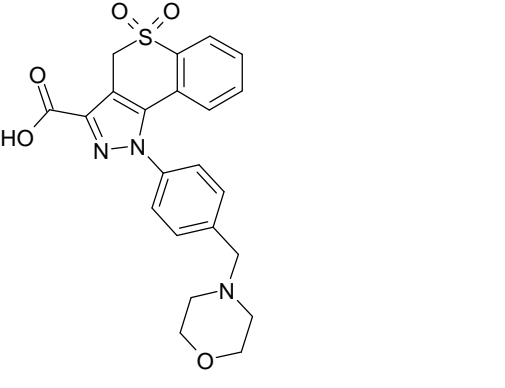
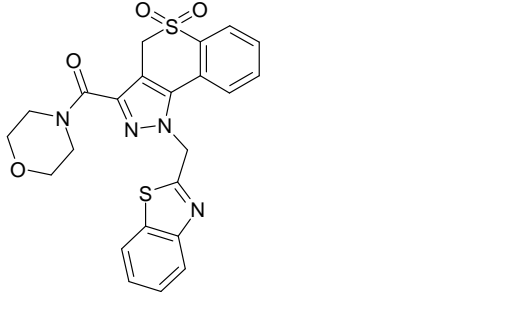
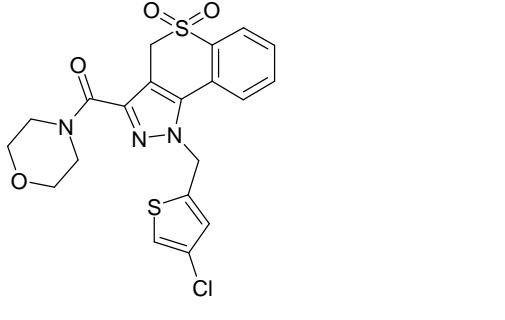
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
215		912	---
216		614	---
217		1200	---
218		468	---
219		711	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
220		587	---
221		320	---
222		149	---
223		679	---
224		54	---

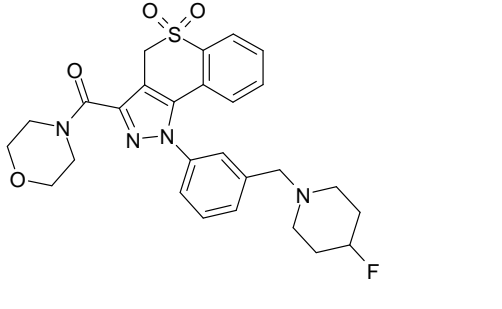
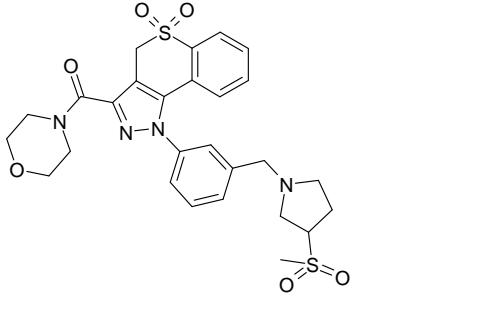
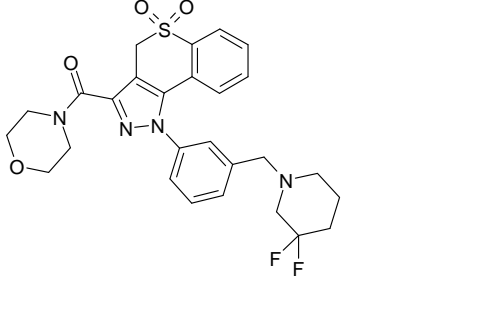
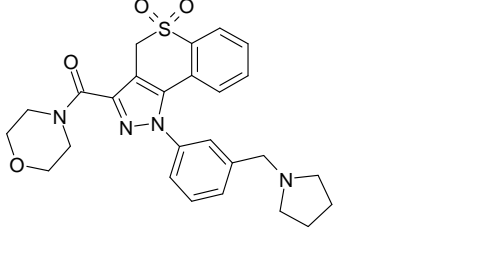
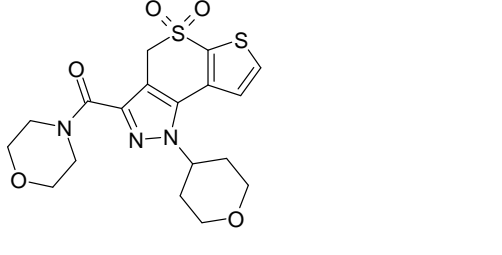
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
225		635	---
226		43	492
227		859	---
228		285	---

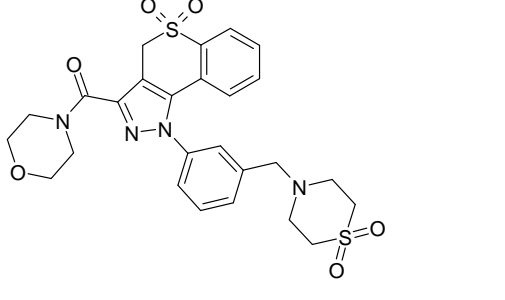
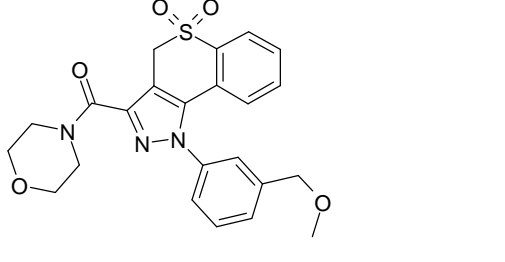
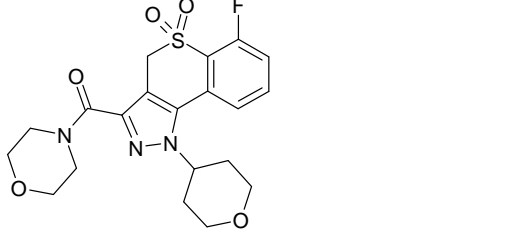
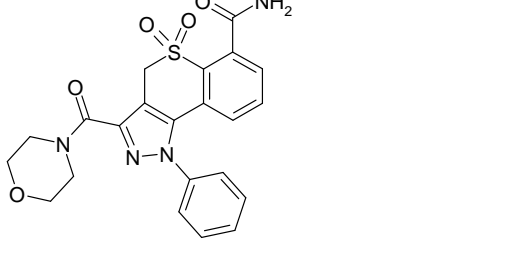
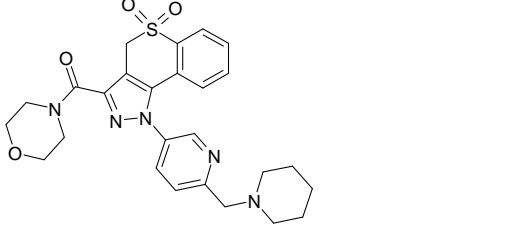
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
229		920	---
230		1920	---
231		431	---
232		1170	---

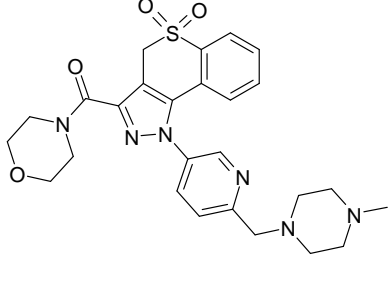
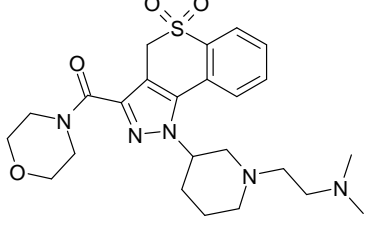
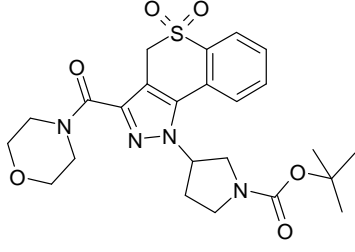
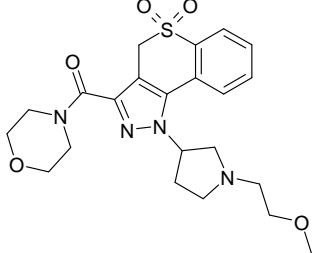
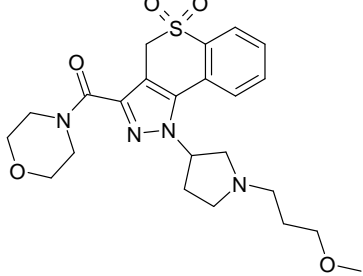
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
233		167	---
234		240	---
235		389	---
236		232	---

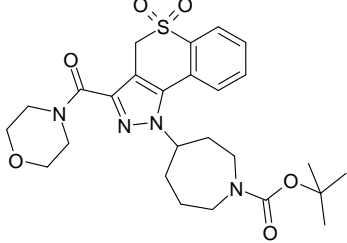
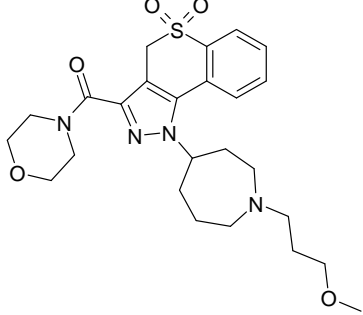
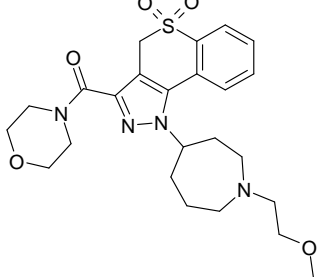
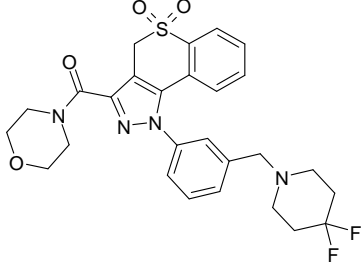
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
237		573	---
238		4040	---
239		1490	---
240		624	---

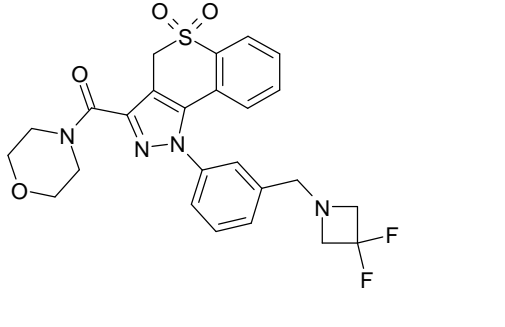
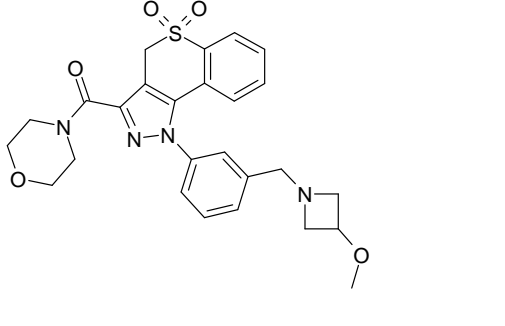
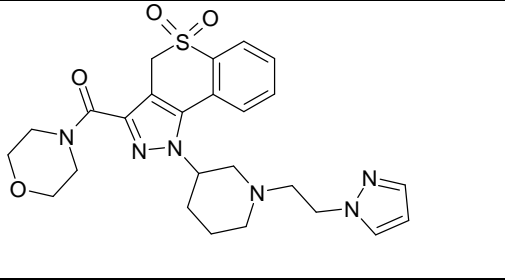
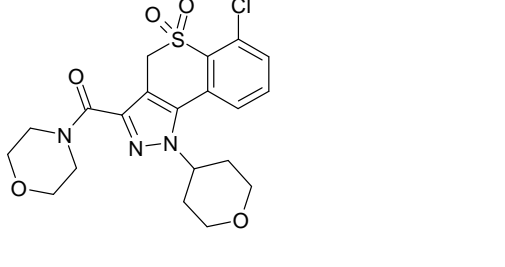
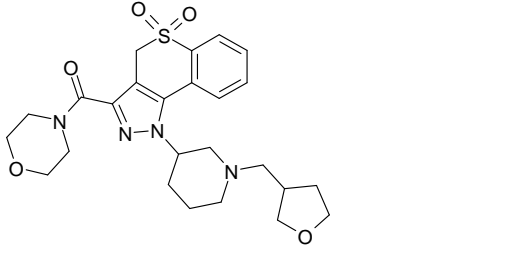


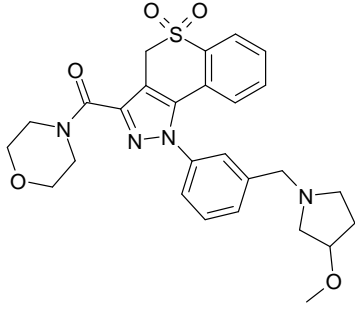
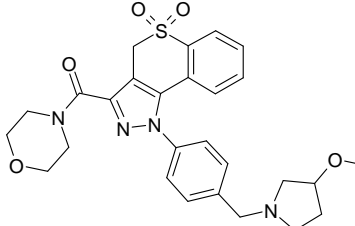
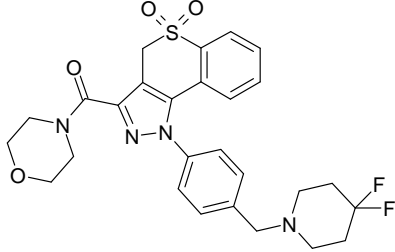
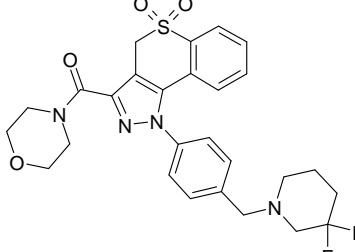
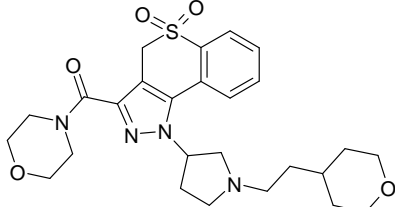
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
242		437	---
243		464	---
244		1543	---
245		516	---
246		824	---

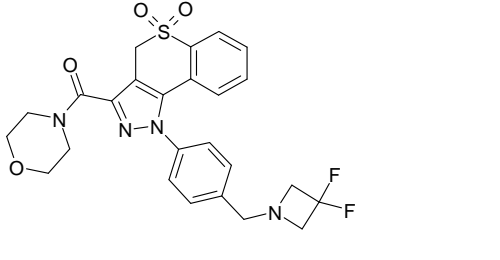
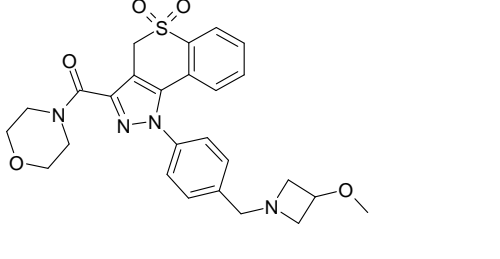
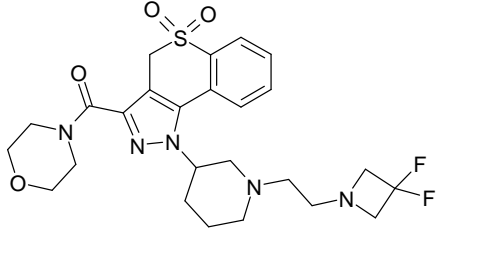
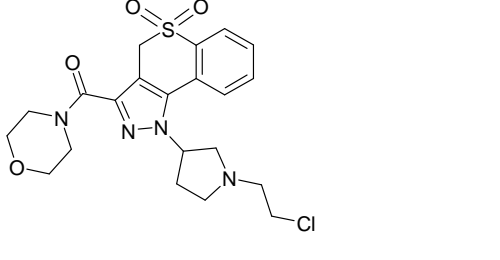
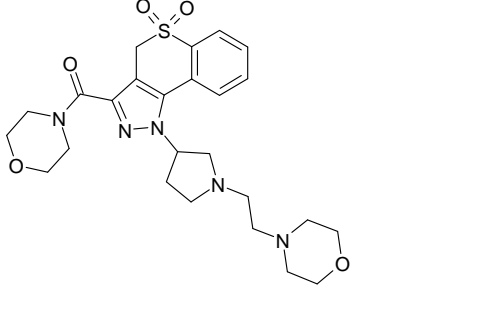
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
247		639	---
248		997	---
249		1030	---
250		7897	---
251		370	---

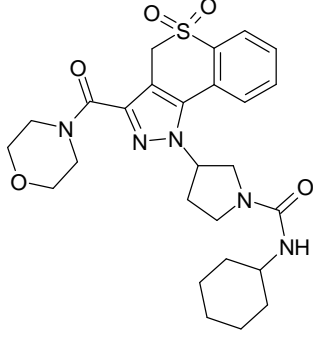
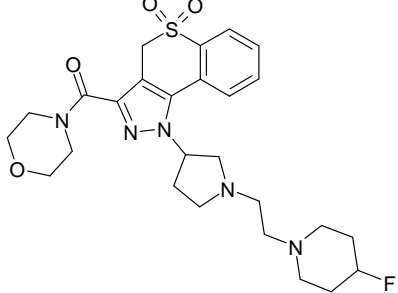
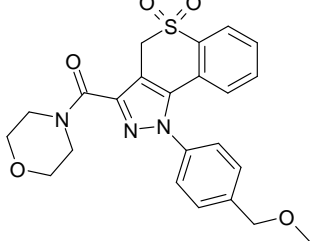
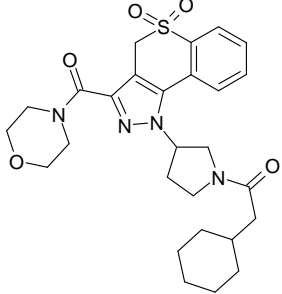
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
252		335	---
253		72	---
254		1200	---
255		1480	---
256		923	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
257		824	---
258		438	---
259		478	---
260		560	---

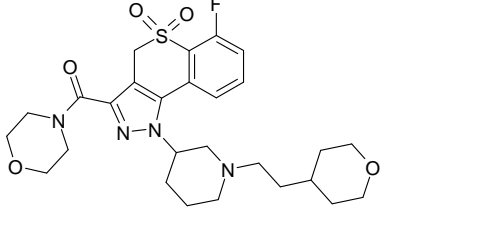
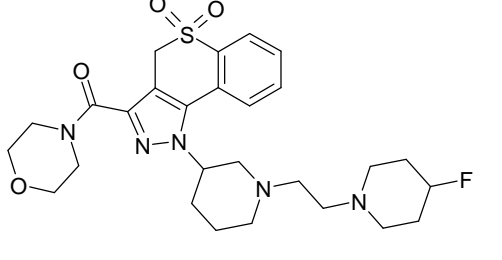
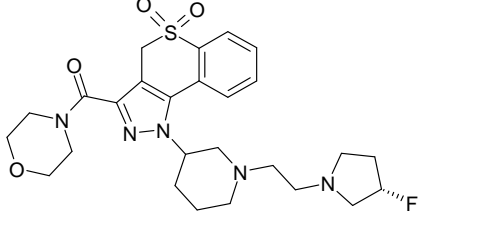
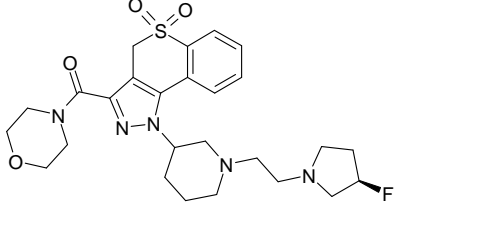
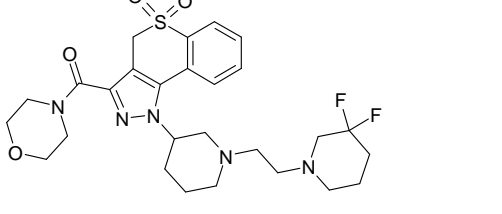
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
261		643	---
262		277	---
263		169	---
264		673	---
265		98	---

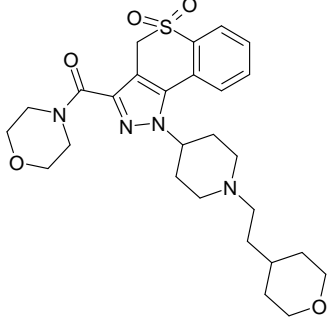
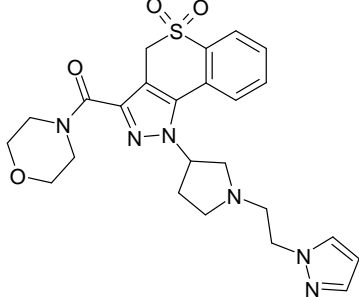
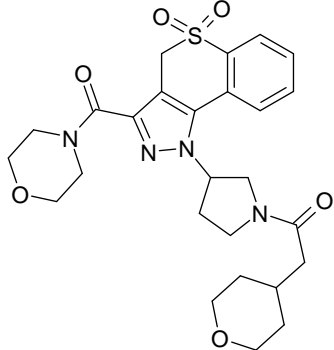
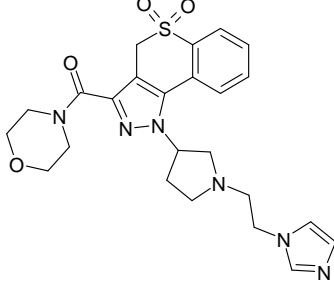
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
266		350	---
267		59	---
268		230	---
269		355	---
270		280	---

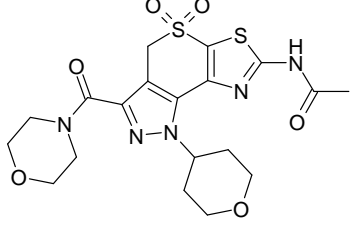
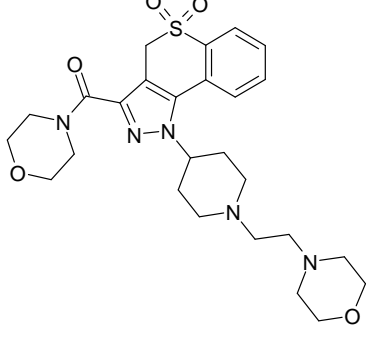
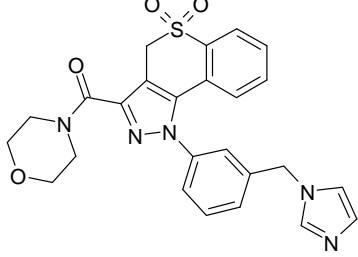
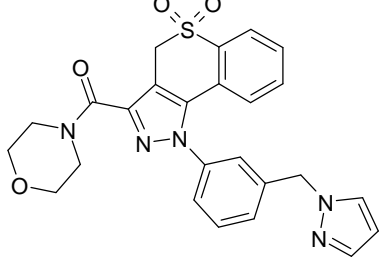
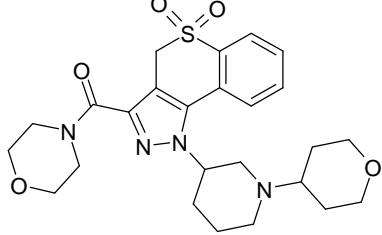
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
271		395	---
272		165	---
273		36	---
274		305	---
275		192	---

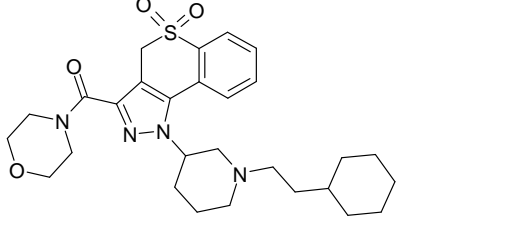
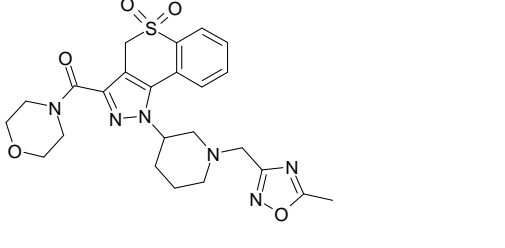
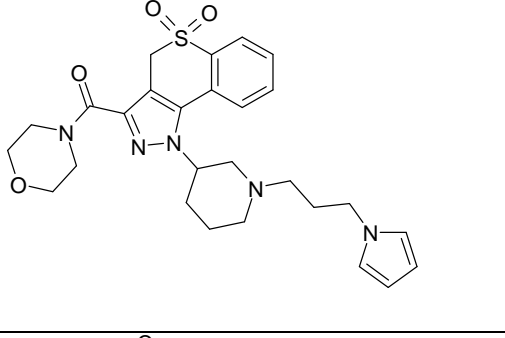
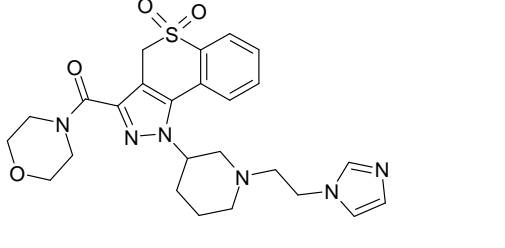
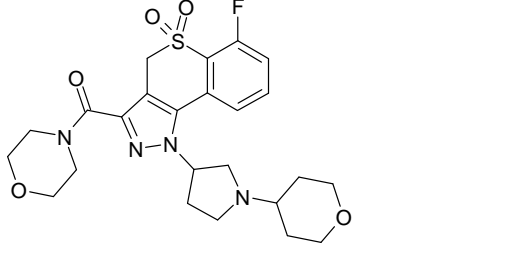
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
276		875	---
277		149	---
278		667	---
279		711	---

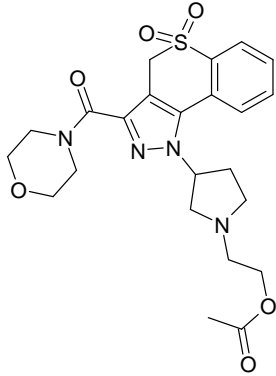
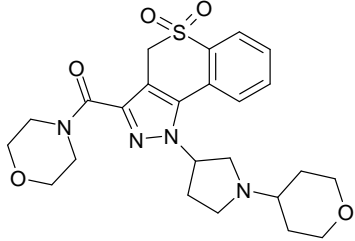
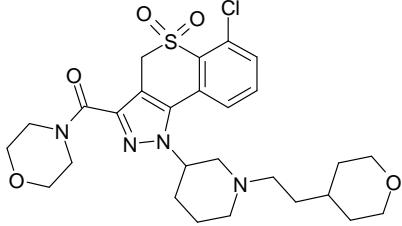
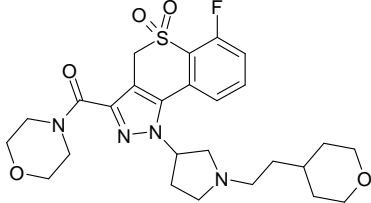
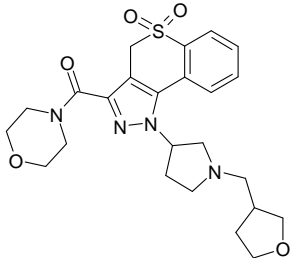


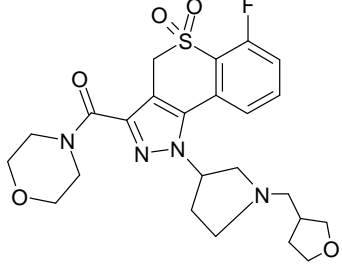
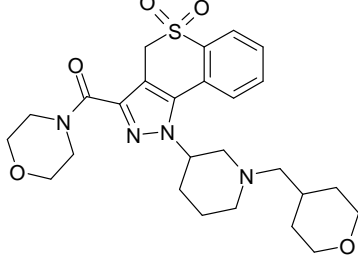
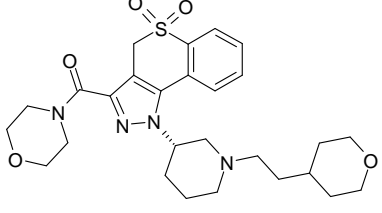
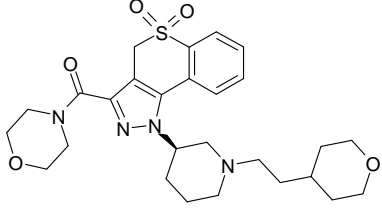
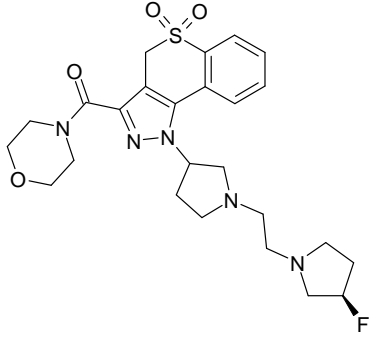
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
280		22	---
281		34	---
282		72	---
283		34	---
284		83	---

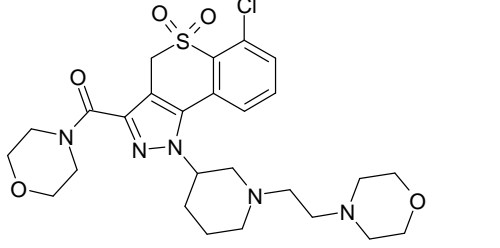
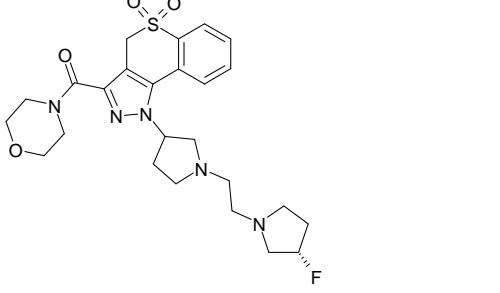
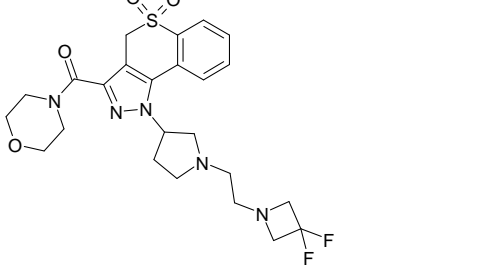
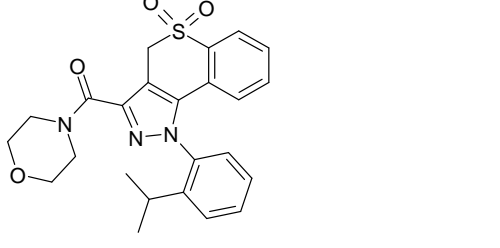
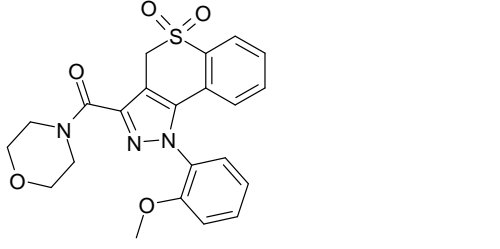
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
285		692	---
286		257	---
287		733	---
288		166	---

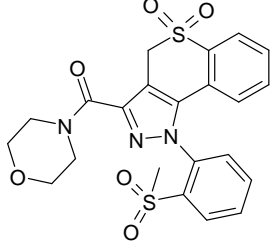
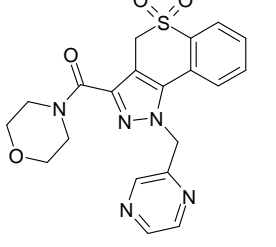
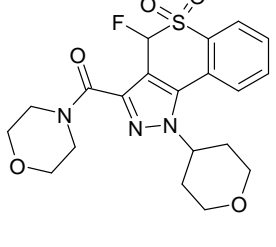
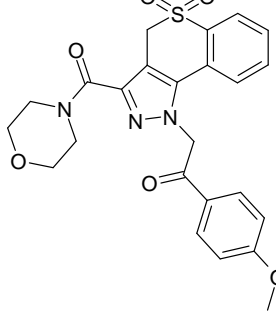
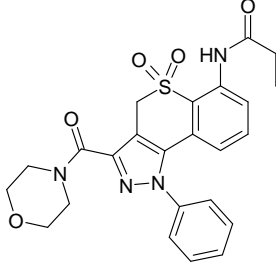
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
289		284	---
290		369	---
291		673	---
292		488	---
293		254	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
294		155	---
295		134	---
296		90	---
297		52	---
298		29	---

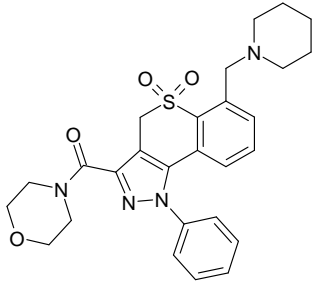
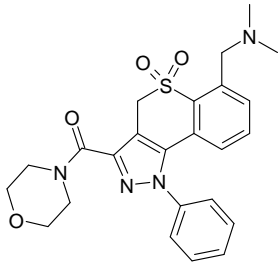
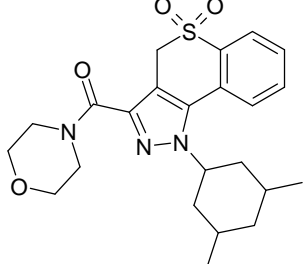
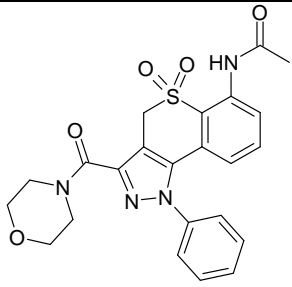
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
299		871	---
300		77	---
301		38	---
302		21	---
303		353	---

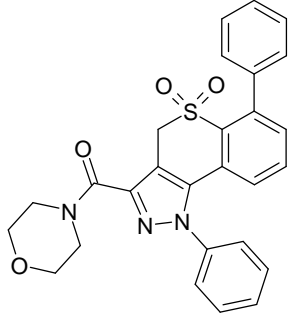
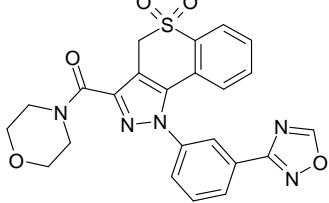
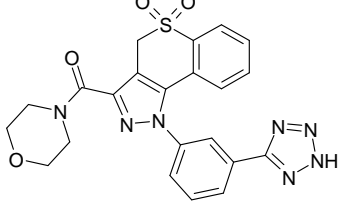
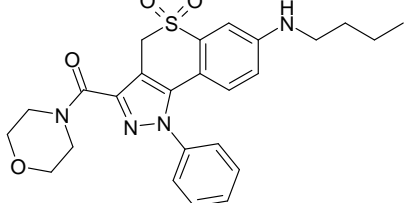
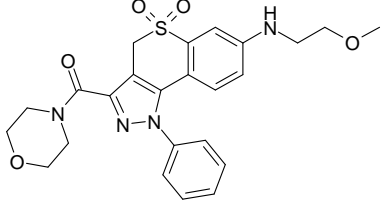
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
304		57	---
305		11	---
306		34	---
307		2200	---
308		120	---

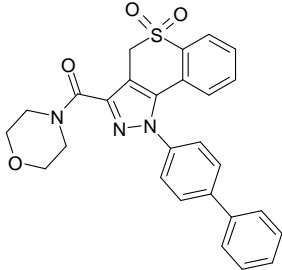
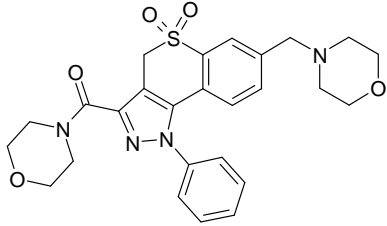
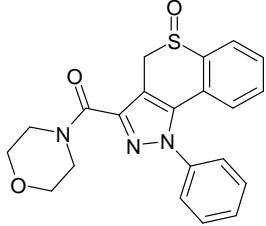
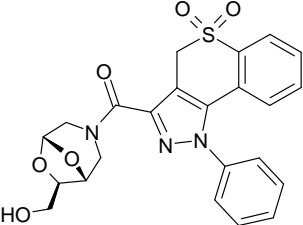
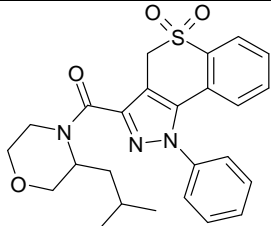
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
309		120	---
310		192	---
311		156	---
312		inh. 47 % a 20 μM	---
313		14850	---

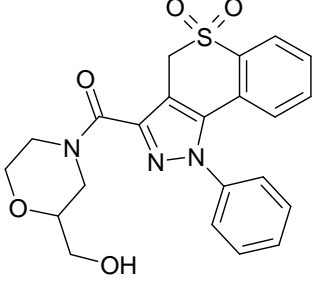
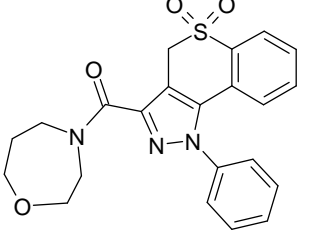
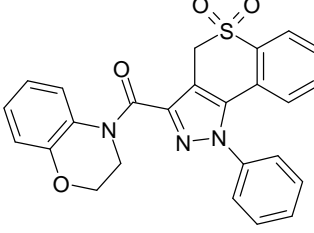
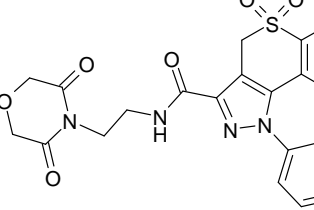
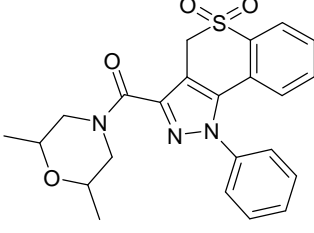
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
314		inh. 45 % a 20 $\mu$ M	---
315		10745	---
316		9798	---
317		14457	---
318		inh. 10 % a 20 $\mu$ M	---

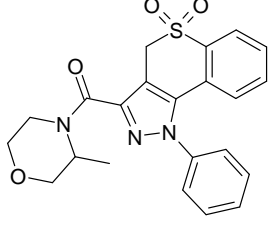
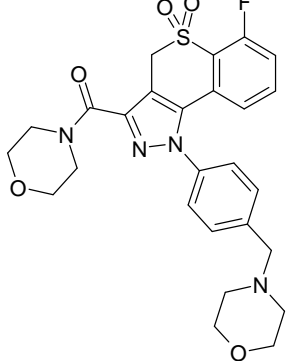
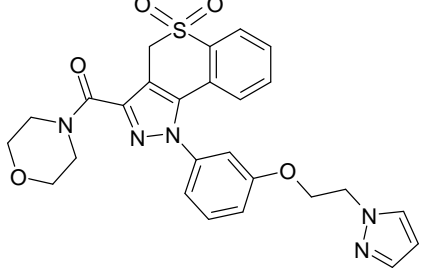
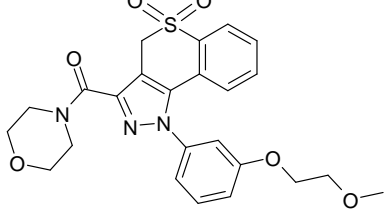
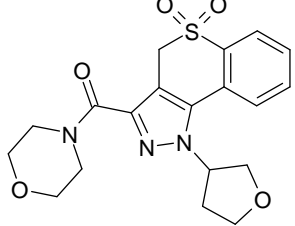


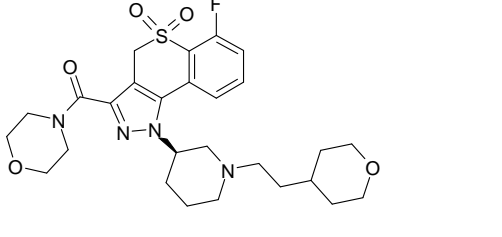
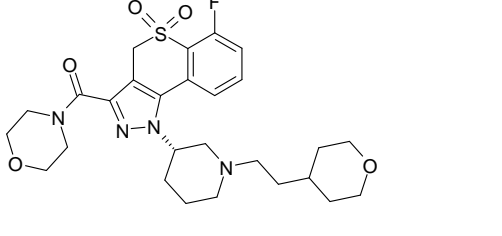
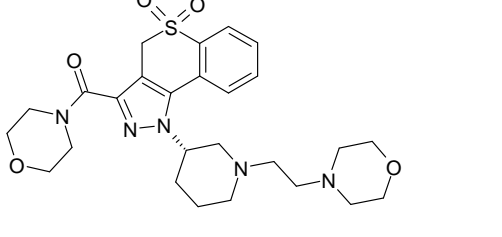
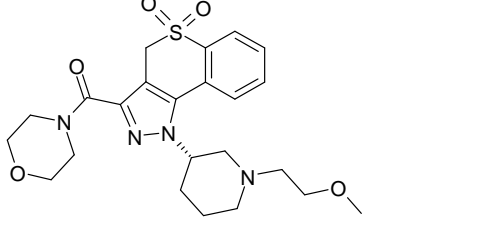
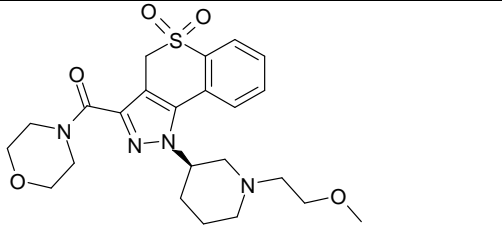
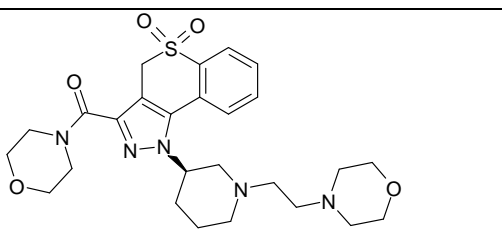
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
319		inh. 33 % a 20 $\mu$ M	---
320		inh. 32 % a 20 $\mu$ M	---
321		7960	---
322		9880	---

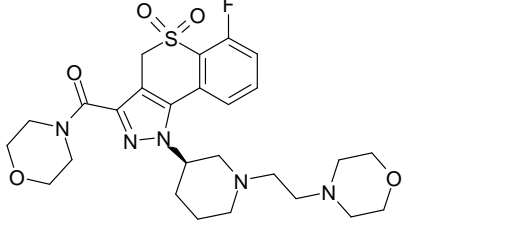
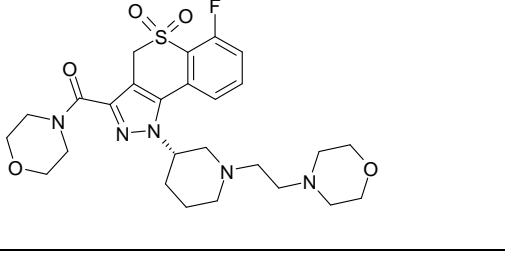
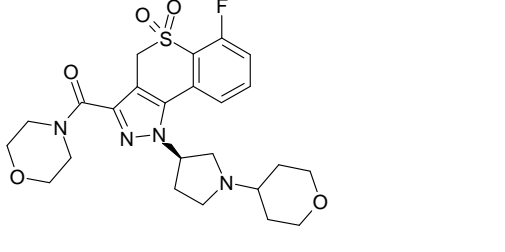
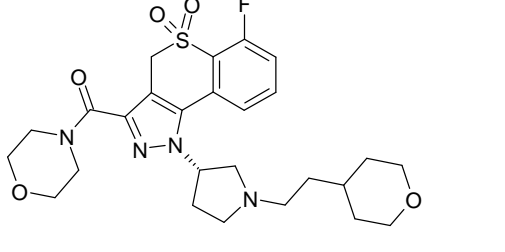
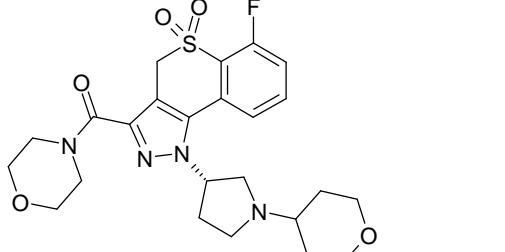
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
323		17880	---
324		6690	---
325		inh. 19 % a 20 μM	---
326		9791	---
327		6610	---

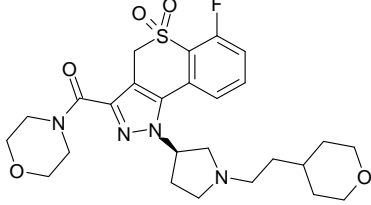
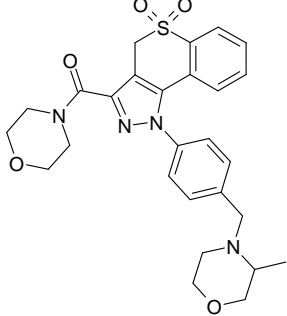
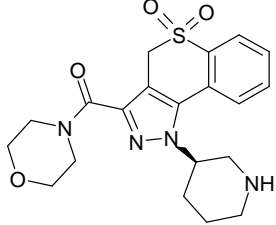
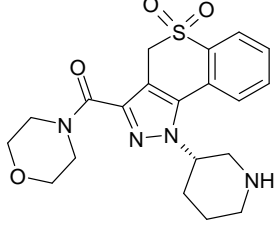
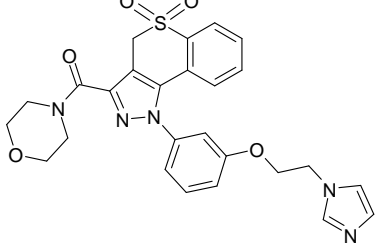
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
328		10293	---
329		inh. 23 % a 20 μM	---
330		inh. 18 % a 20 μM	---
331		---	---
332		inh. 15 % a 20 μM	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
333		6530	---
334		9069	---
335		inh. 13 % a 20 µM	---
336		---	---
337		inh. 11 % a 20 µM	---

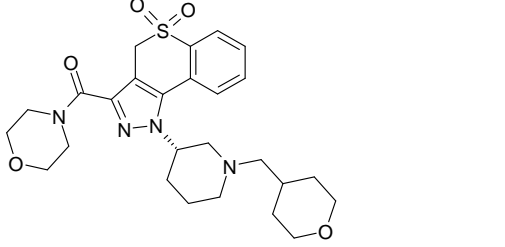
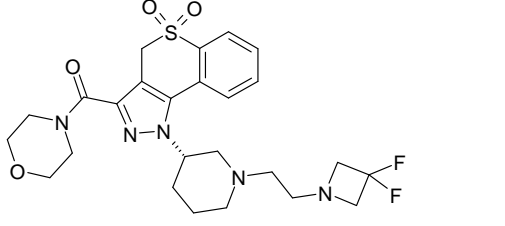
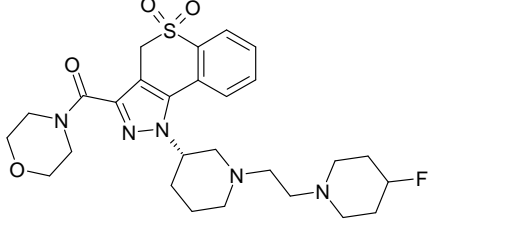
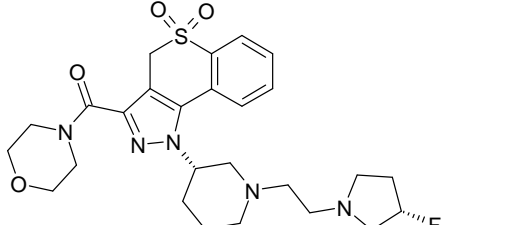
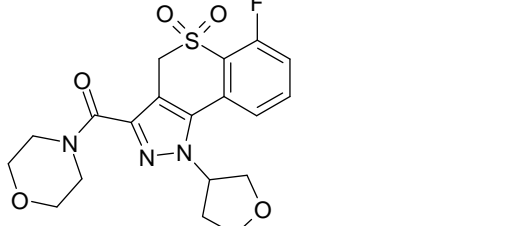
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
338		13851	---
339		347	133
340		445	---
341		726	---
342		890	---

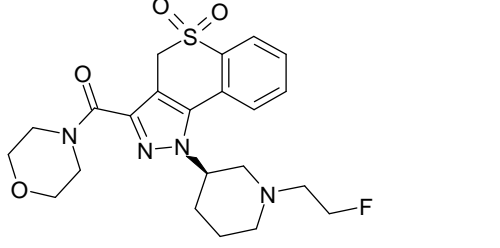
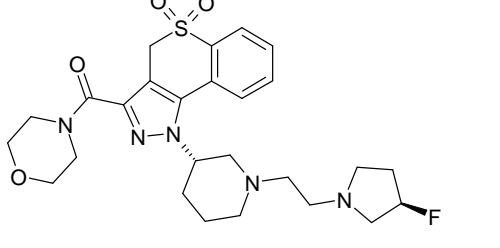
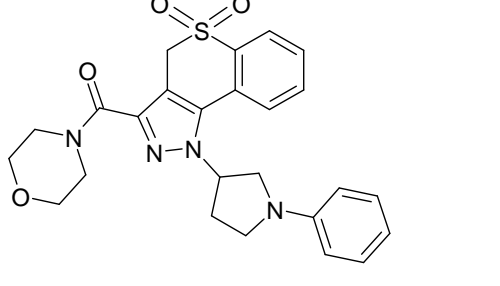
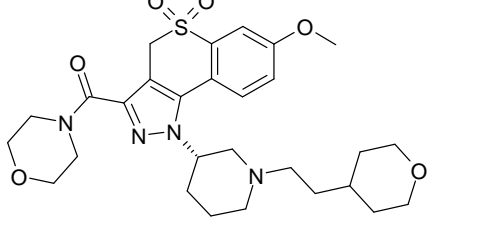
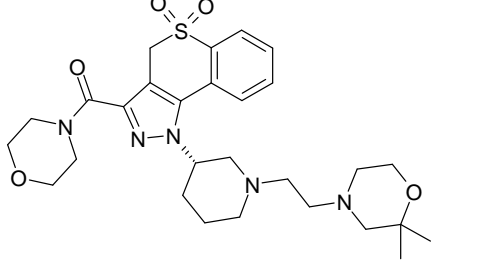
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
343		1920	---
344		6	---
345		16	68
346		40	128
347		3550	---
348		1280	---

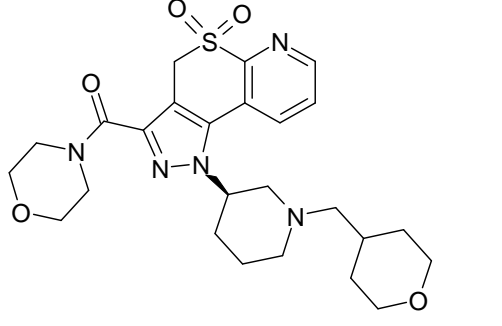
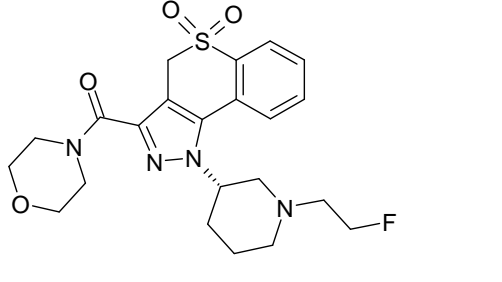
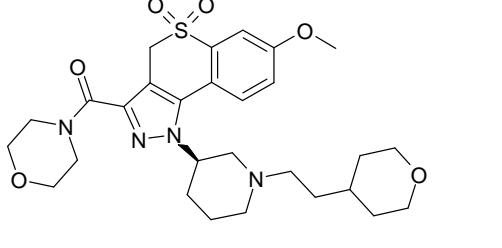
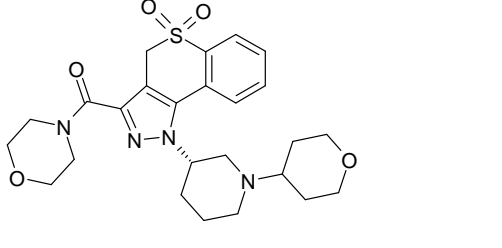
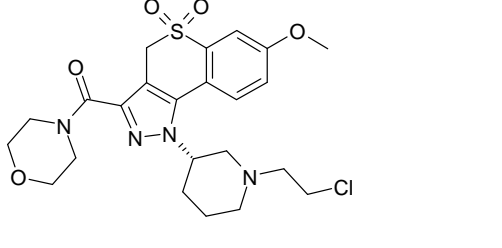
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
349		---	---
350		16	40
353		2040	---
354		92	---
355		52	94

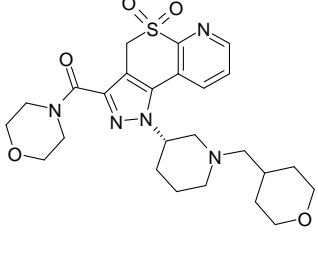
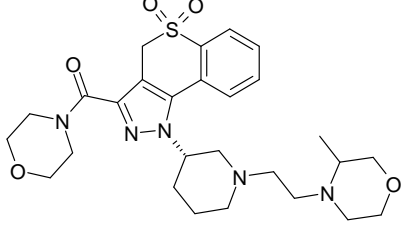
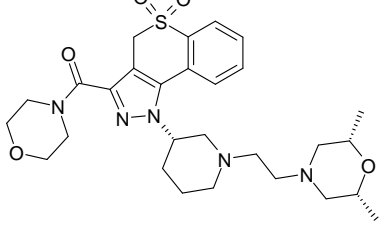
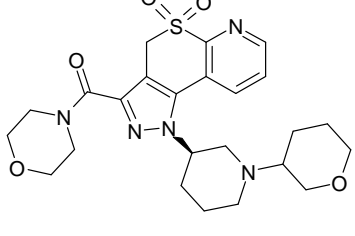
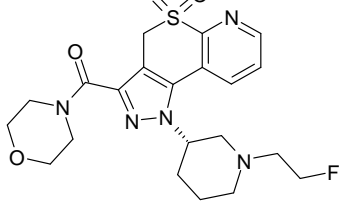
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
356		1690	---
357		180	---
358		3000	---
359		1060	---
360		179	---

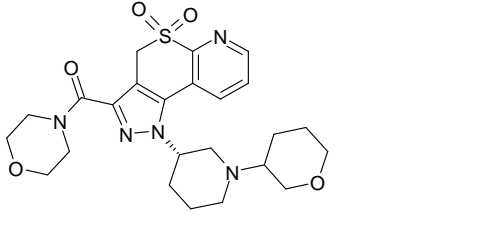
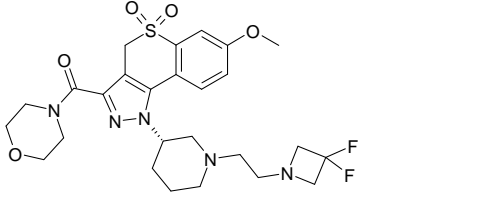
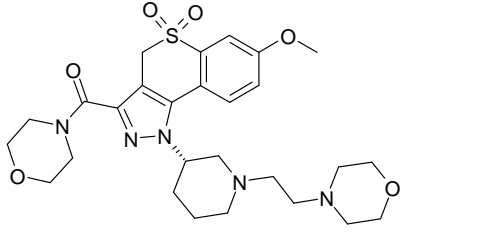
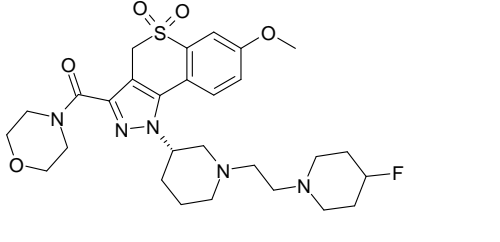
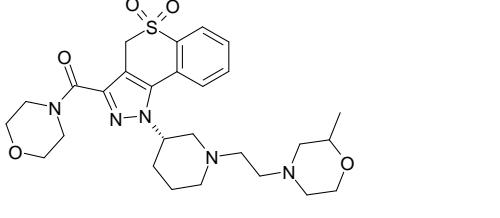
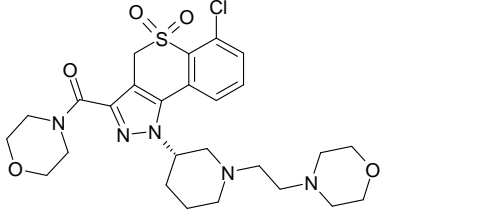


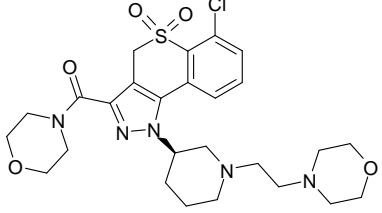
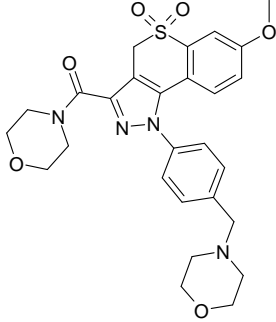
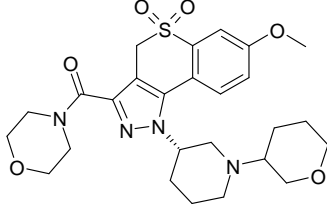
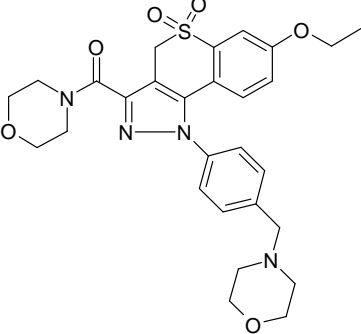
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
361		25	---
362		17	---
363		25	---
364		14	---
365		353	---

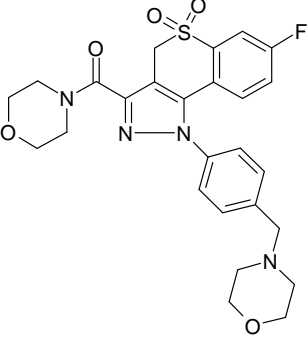
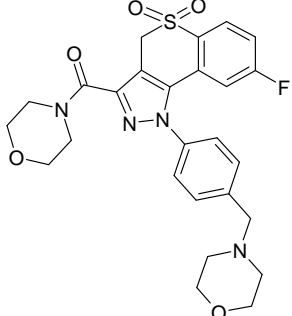
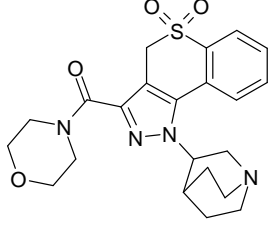
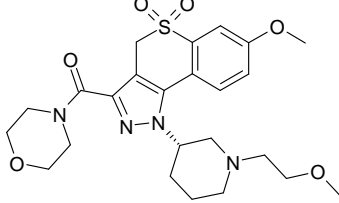
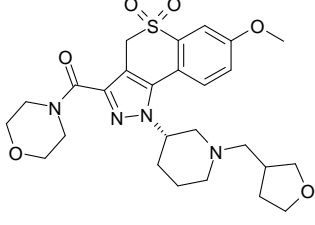
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
366		7970	---
367		32	---
368		---	---
369		27	---
370		73	---

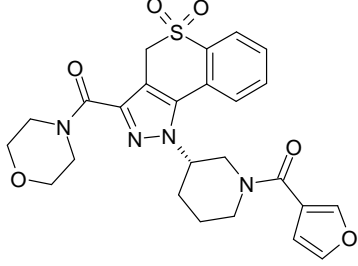
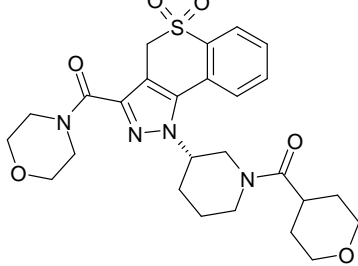
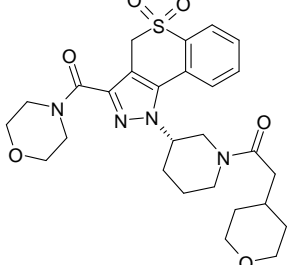
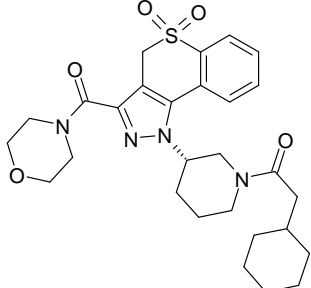
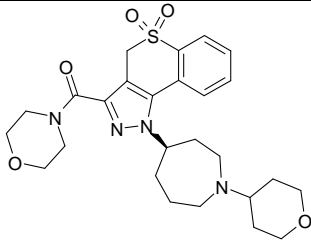
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
371		830	---
372		200	---
373		10300	---
374		80	---
375		---	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
376		13	---
377		101	---
378		65	---
379		2930	---
380		---	320

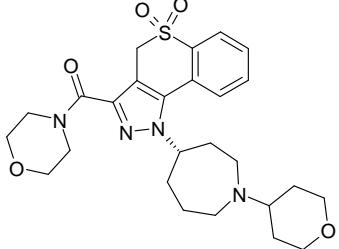
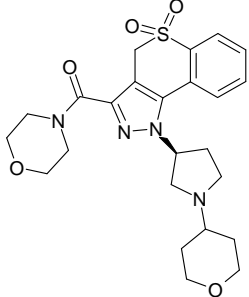
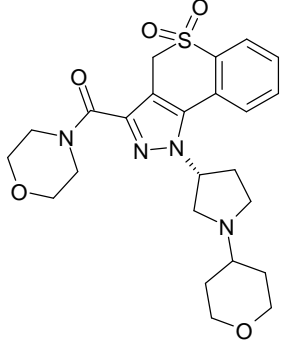
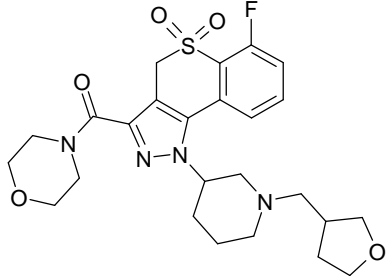
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
381		36	---
382		15	---
383		24	---
384		19	---
385		29	---
386		30	---

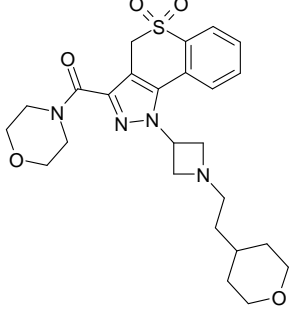
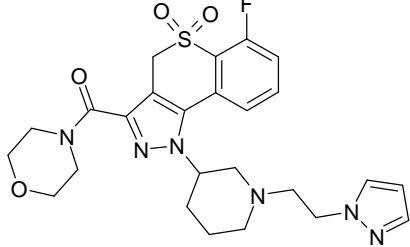
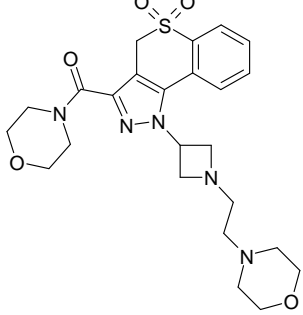
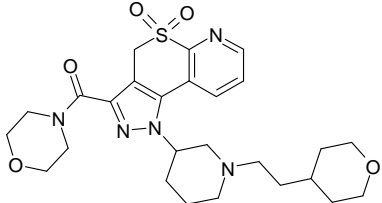
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
387		5230	---
388		---	---
389		24	---
390		250	---

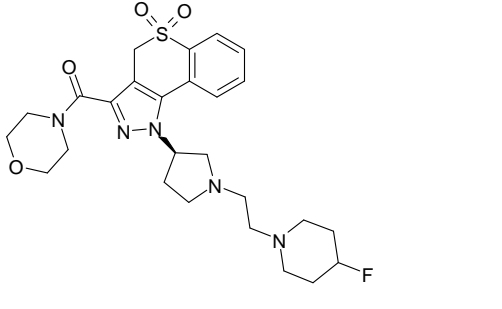
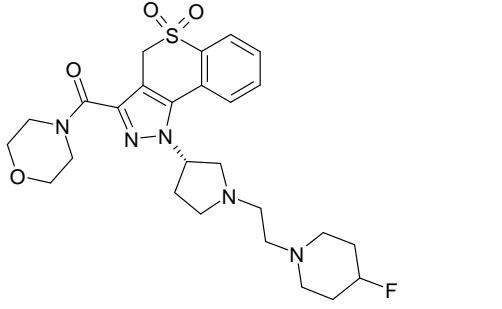
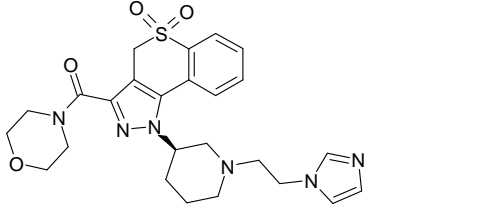
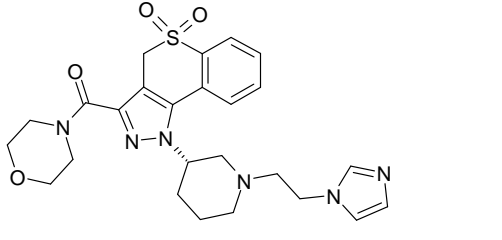
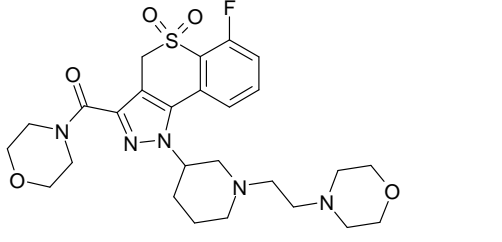
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
391		202	---
392		555	---
393		10200	---
394		93	---
395		44	---

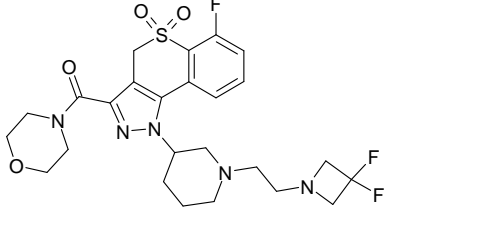
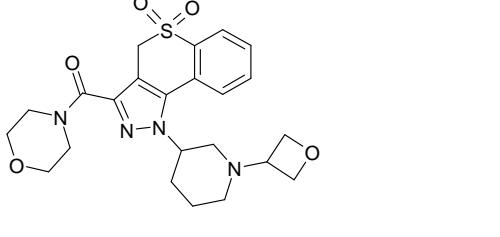
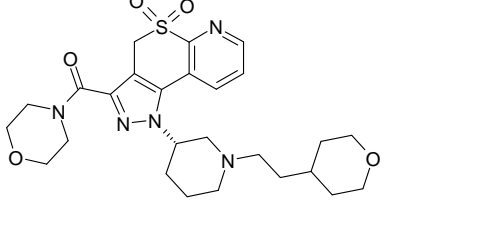
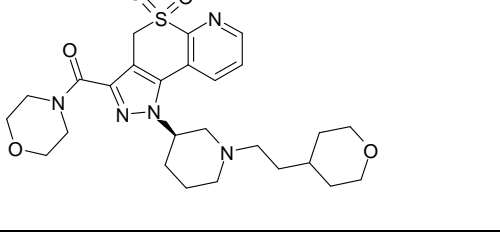
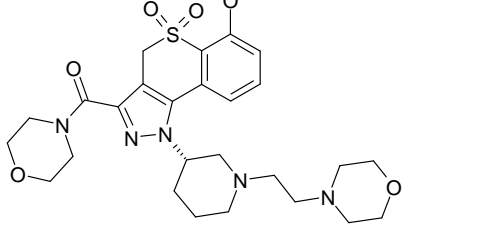
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
396		750	---
397		1500	---
398		345	---
399		735	---
400		104	888

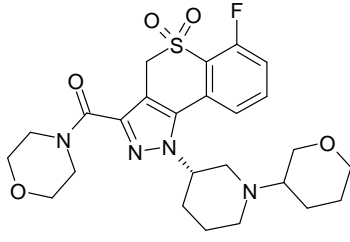
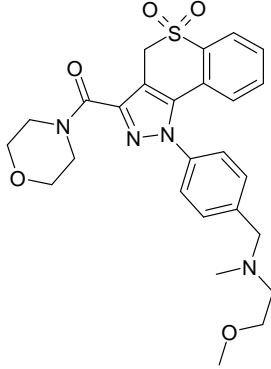
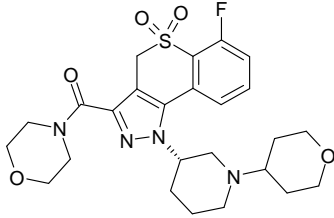
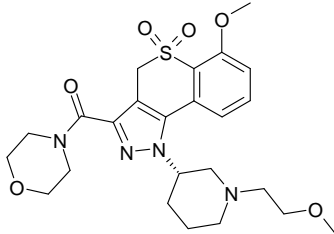
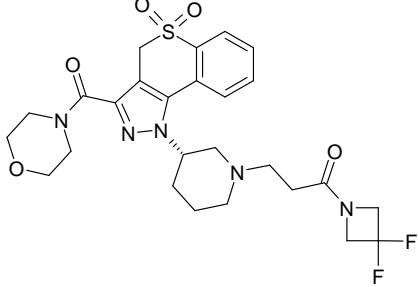


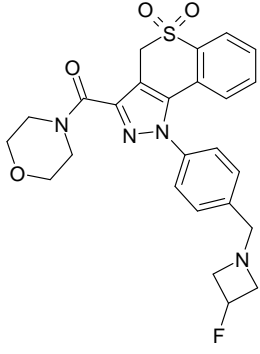
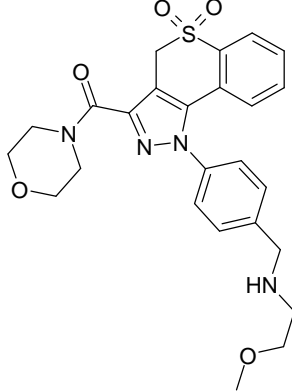
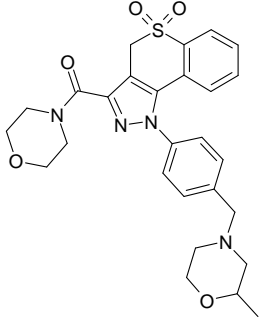
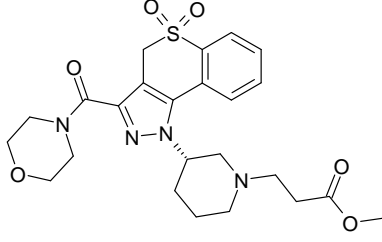
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
401		340	3630
402		1440	---
403		45	214
404		21	---

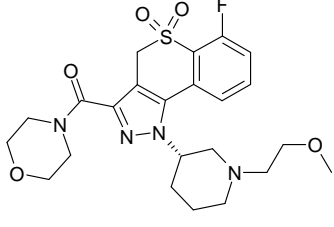
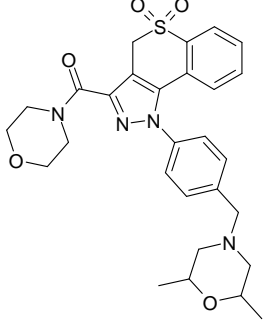
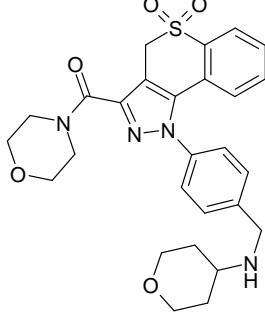
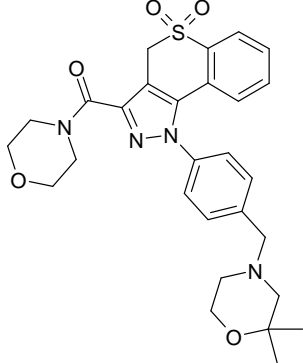
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
405		95	---
406		80	---
407		236	---
408		61	---

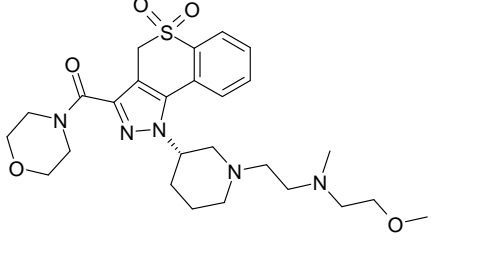
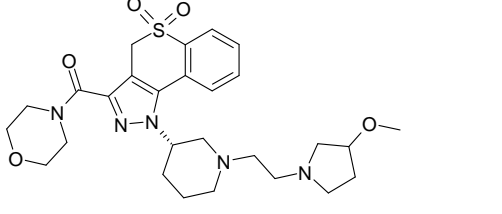
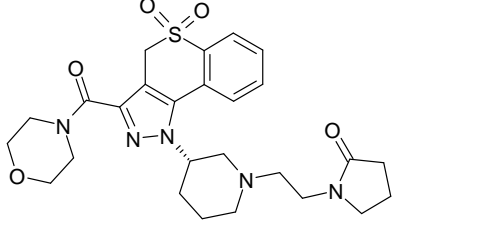
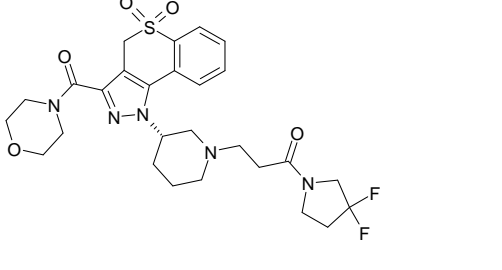
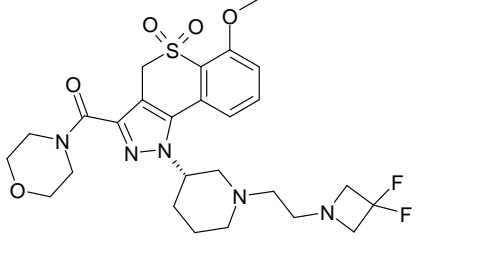
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
409		55	---
410		3690	---
411		444	---
412		5600	---
413		16	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
414		38	---
415		67	---
422		16	---
423		99	---
424		59	---

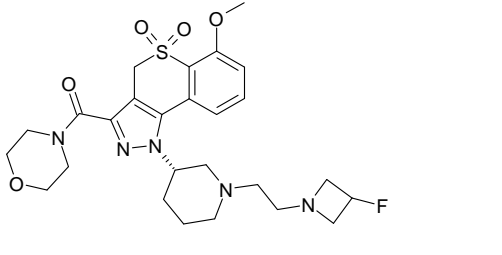
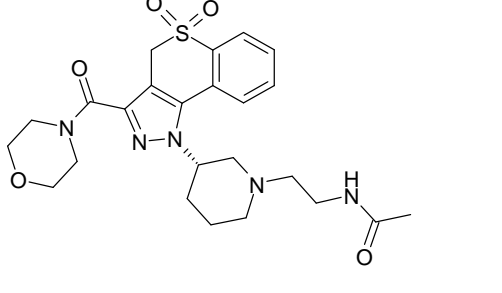
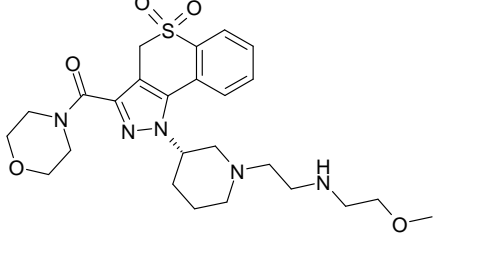
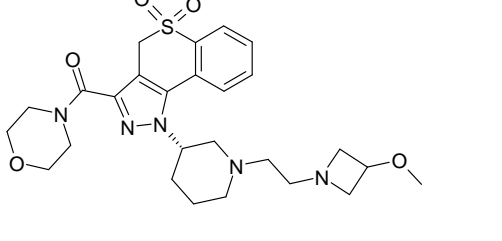
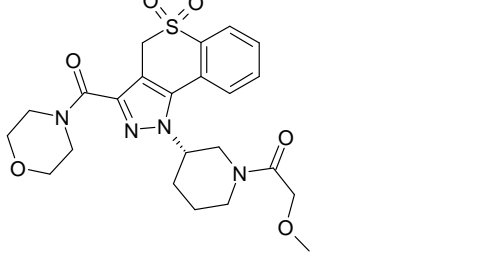
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
425		25	---
426		113	---
427		13	---
428		128	---
429		39	---

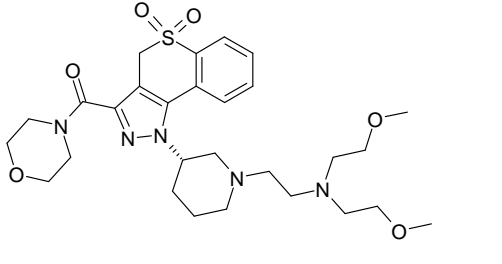
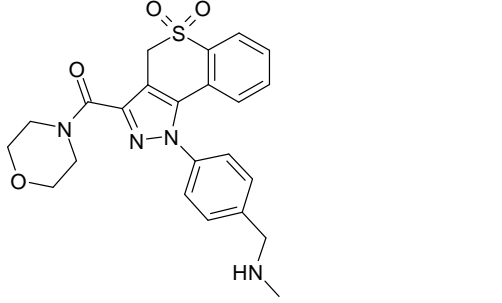
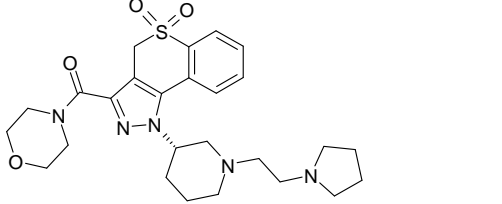
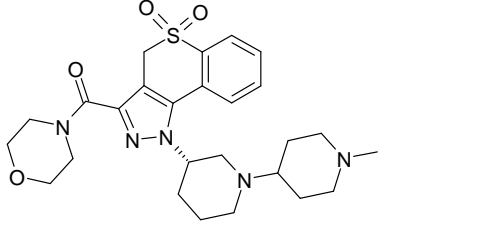
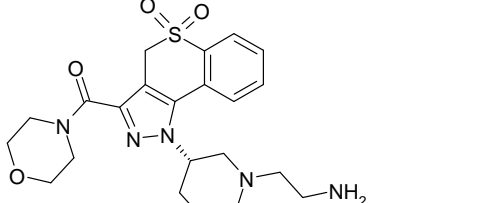
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
430		229	---
431		164	---
432		105	---
433		48	---

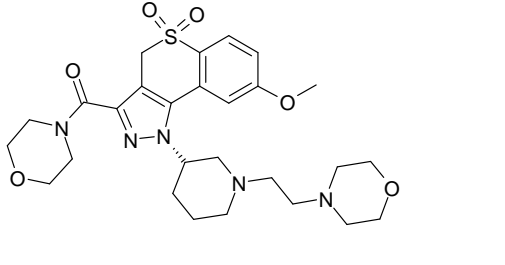
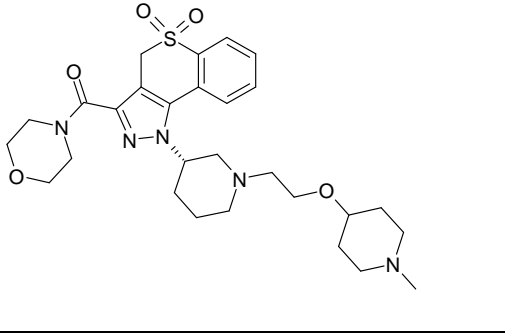
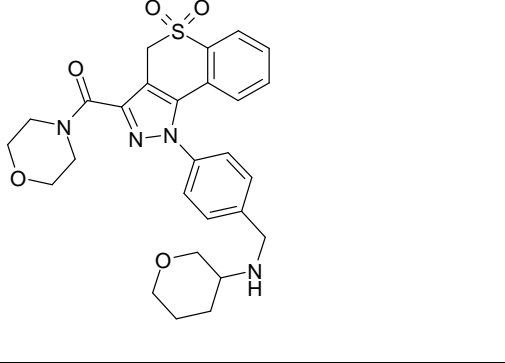
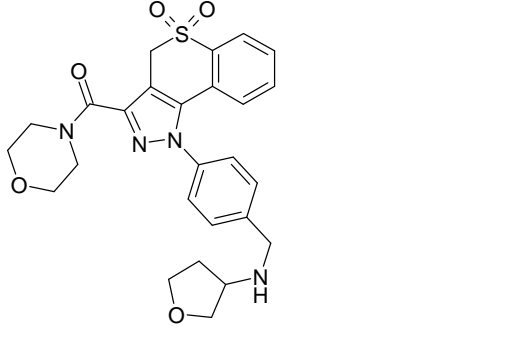
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
434		31	---
435		57	---
436		107	---
437		120	---

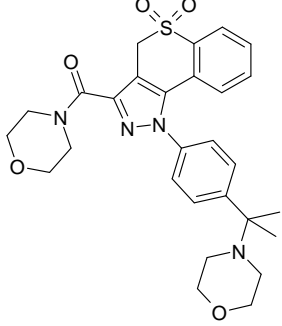
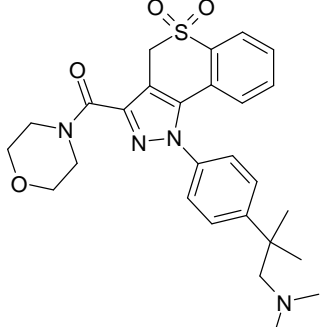
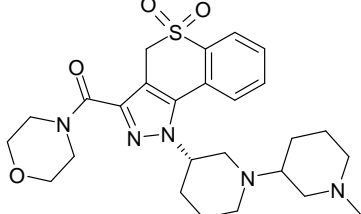
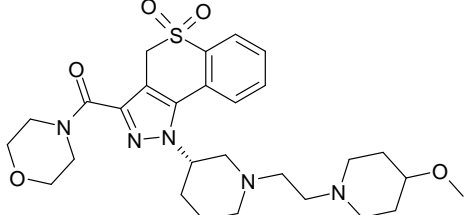
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
438		45	---
439		25	---
440		80	---
441		41	---
442		40	---

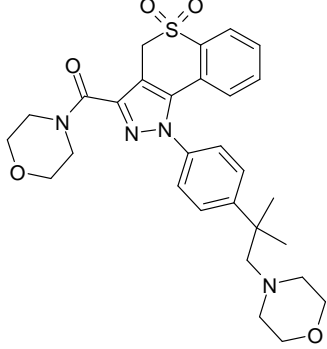
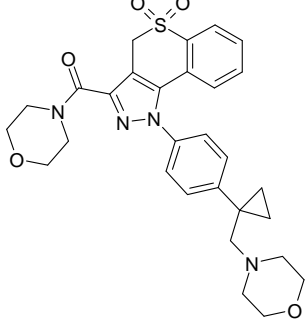
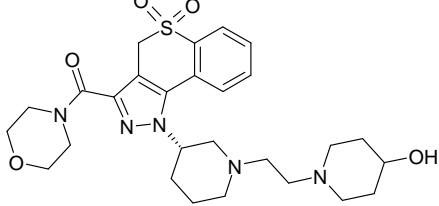
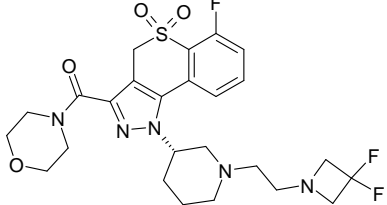
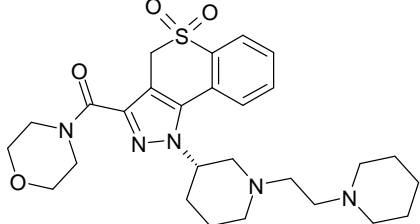


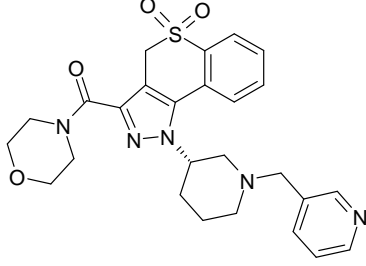
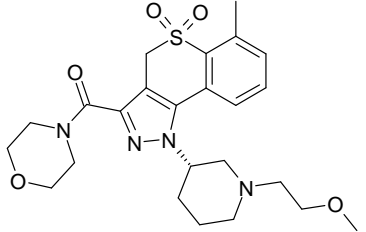
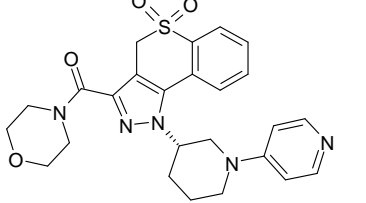
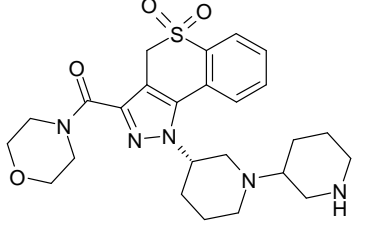
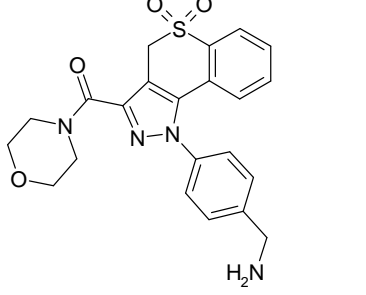
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
443		62	---
444		105	---
445		34	---
446		20	---
447		261	---

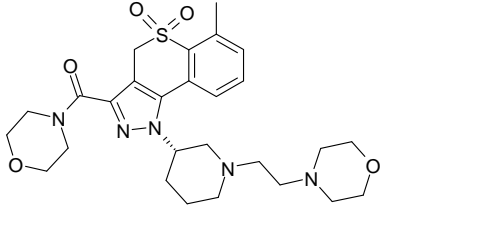
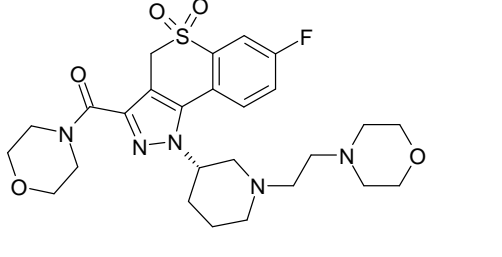
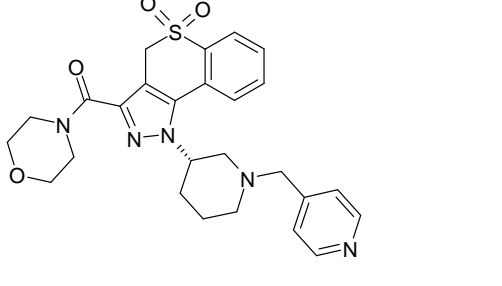
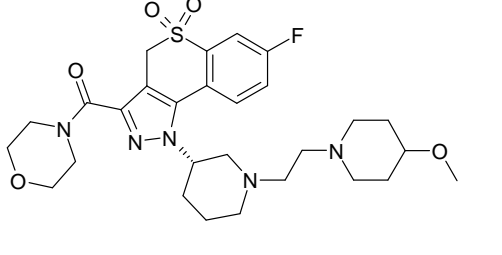
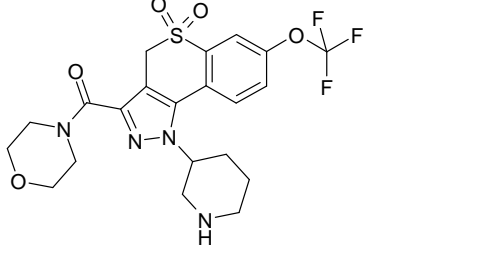
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
448		113	---
449		226	---
450		7	---
451		28	---
452		73	---

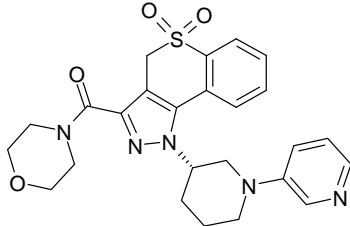
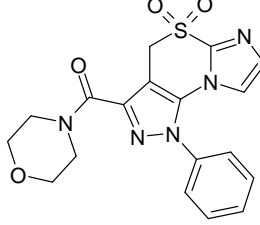
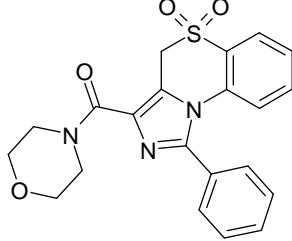
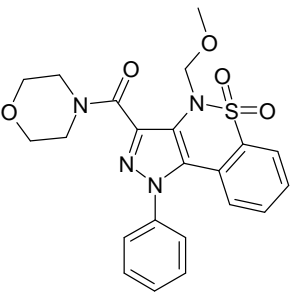
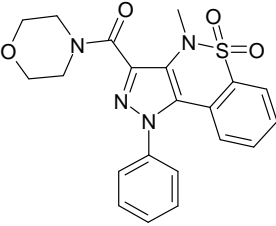
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
453		28	---
454		20	---
455		224	---
456		156	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
457		584	---
458		159	---
459		18	---
460		21	---

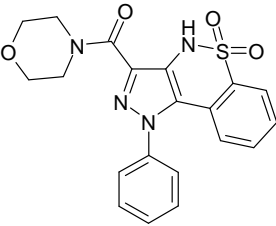
Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
461		341	---
462		995	---
463		18	---
464		22	---
465		15	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
466		85	---
467		96	---
468		133	---
469		25	---
470		349	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
471		49	---
472		14	45
473		45	---
474		13	---
481		10500	---

Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
484		48	---
485		477	---
486		2740	---
487		11700	---
488		3460	---



Ej.	Fórmula	Mejor potencia medida en las 4 isoformas PI3K (nM)	Ensayo celular: Ramos (nM)
489		5500	---

### Ejemplo 511: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

5 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

10 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3: líquido

15 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U. S. N.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

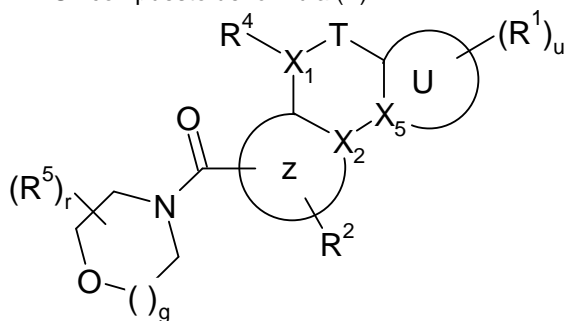
25 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5: inyección

30 Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

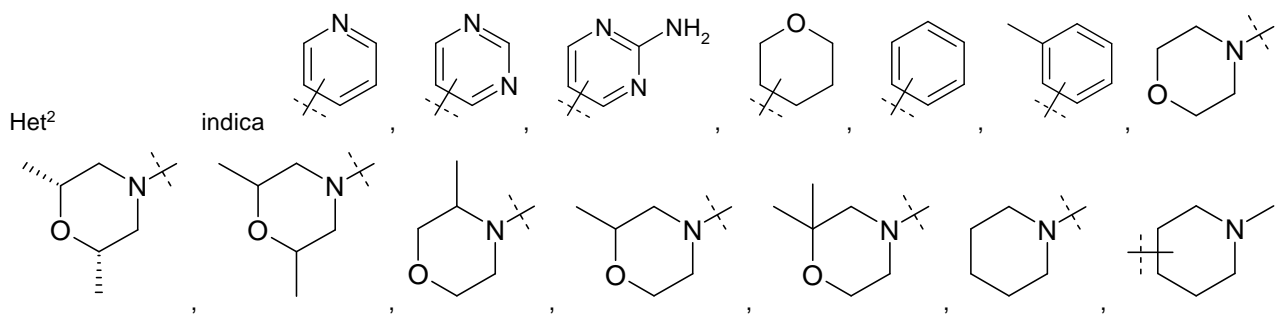
1. Un compuesto de fórmula (I\*):

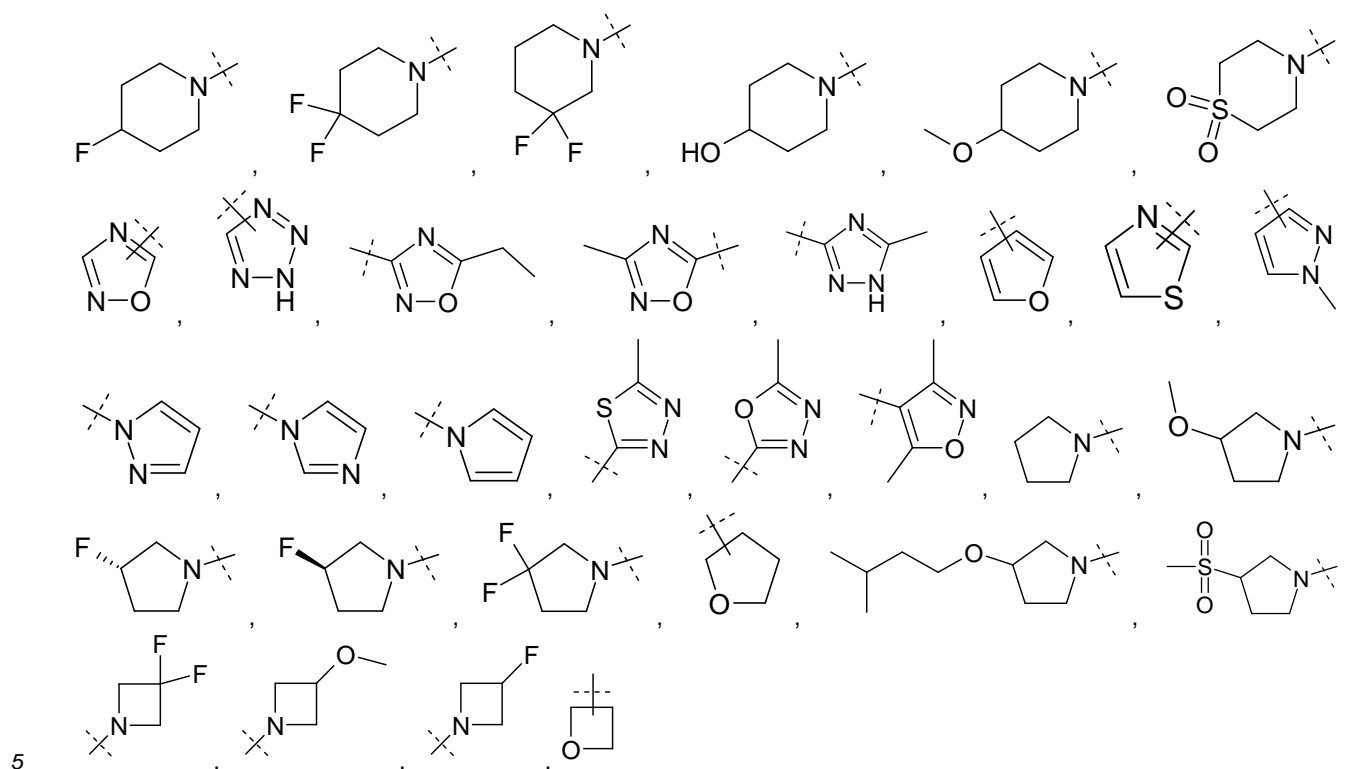


5 (I\*)

donde

- X<sub>1</sub> indica un átomo de nitrógeno o CR<sup>3</sup>,
- X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub> son independientemente entre sí átomos de nitrógeno o carbono,
- 10 U indica un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, incluyendo X<sub>5</sub>, o un anillo insaturado o aromático de 5 átomos que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S u O, incluyendo el significado de X<sub>5</sub>,
- Z indica un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 2 átomos de nitrógeno, incluyendo el significado de X<sub>2</sub>,
- 15 T indica S, SO o SO<sub>2</sub>,
- R<sup>1</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, Ar, Het, Y, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>COAr, NR<sup>6</sup>COHet, COHet, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, incluyendo CO<sub>2</sub>Y,
- R<sup>2</sup> indica H, Ar, Het, A, Cic,
- R<sup>3</sup> indica H, Y,
- 20 R<sup>4</sup> indica H, Y, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cic, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHY, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> o si X<sub>1</sub> es CR<sup>3</sup>, también Hal,
- R<sup>5</sup> indica H, Y o Ar, cuando R<sup>5</sup> es Y y r es 2, dos grupos R<sup>5</sup> se pueden unir entre sí para proporcionar con el grupo morfolina al cual están unidos, un sistema de puente.
- R<sup>6</sup> es H, A, Cic o Ar.
- 25 u es 0, 1, 2, 3 o 4,
- r es 0, 1 o 2,
- g es 1 o 2,
- Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>Ar, -NHCO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;
- 30 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y finalmente contiene un grupo SO<sub>2</sub> o CO que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, COHet, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;
- 40





5

Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

10

A es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y, CO<sub>2</sub>H o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CO, CONR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CO, OCO y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con anillos de 3-7 átomos de C;

15

Y indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

20 Hal indica F, Cl, Br o I,

q es 0 o 1,

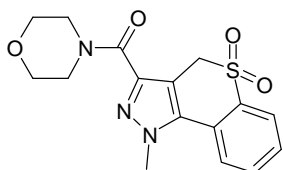
m es 0, 1 o 2,

25

n es 1, 2, 3 o 4

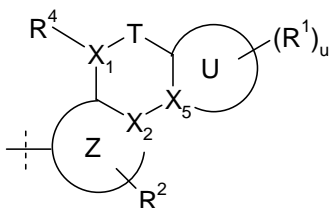
y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

30 con la condición de que se excluya el compuesto de fórmula (B1):

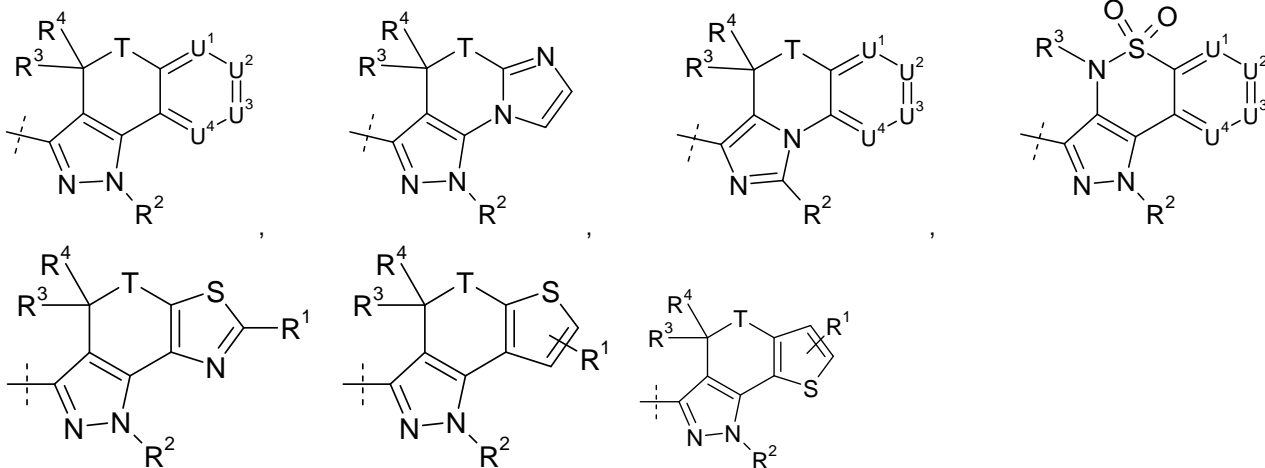


B1

2. Un compuesto de fórmula (I\*) según la reivindicación 1 en el que el resto



5 en la fórmula (I\*) se selecciona entre los siguientes grupos:



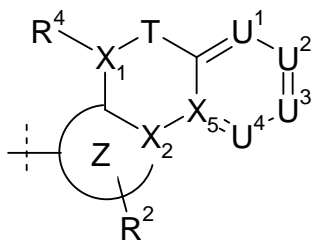
Donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y T son como se define anteriormente.

Y donde

10 U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CR<sup>1</sup> o uno o dos de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> son independientemente N y los restantes son CR<sup>1</sup>, o uno de U<sup>1</sup> y U<sup>4</sup> es S, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup> y el restante es CR<sup>1</sup>, o uno de U<sup>1</sup> y U<sup>4</sup> es S, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup> y el restante es N,

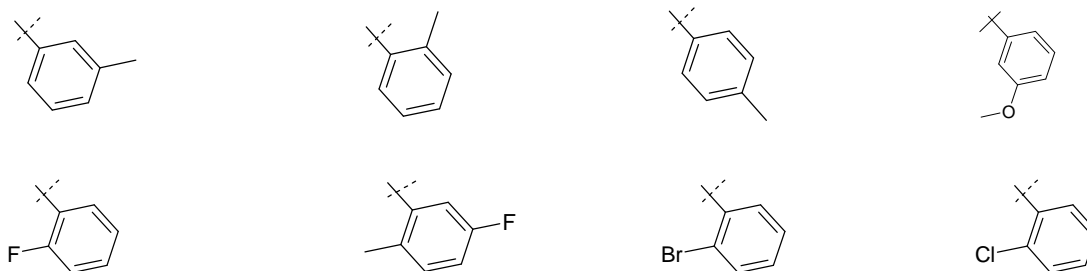
o indica uno de los siguientes grupos:

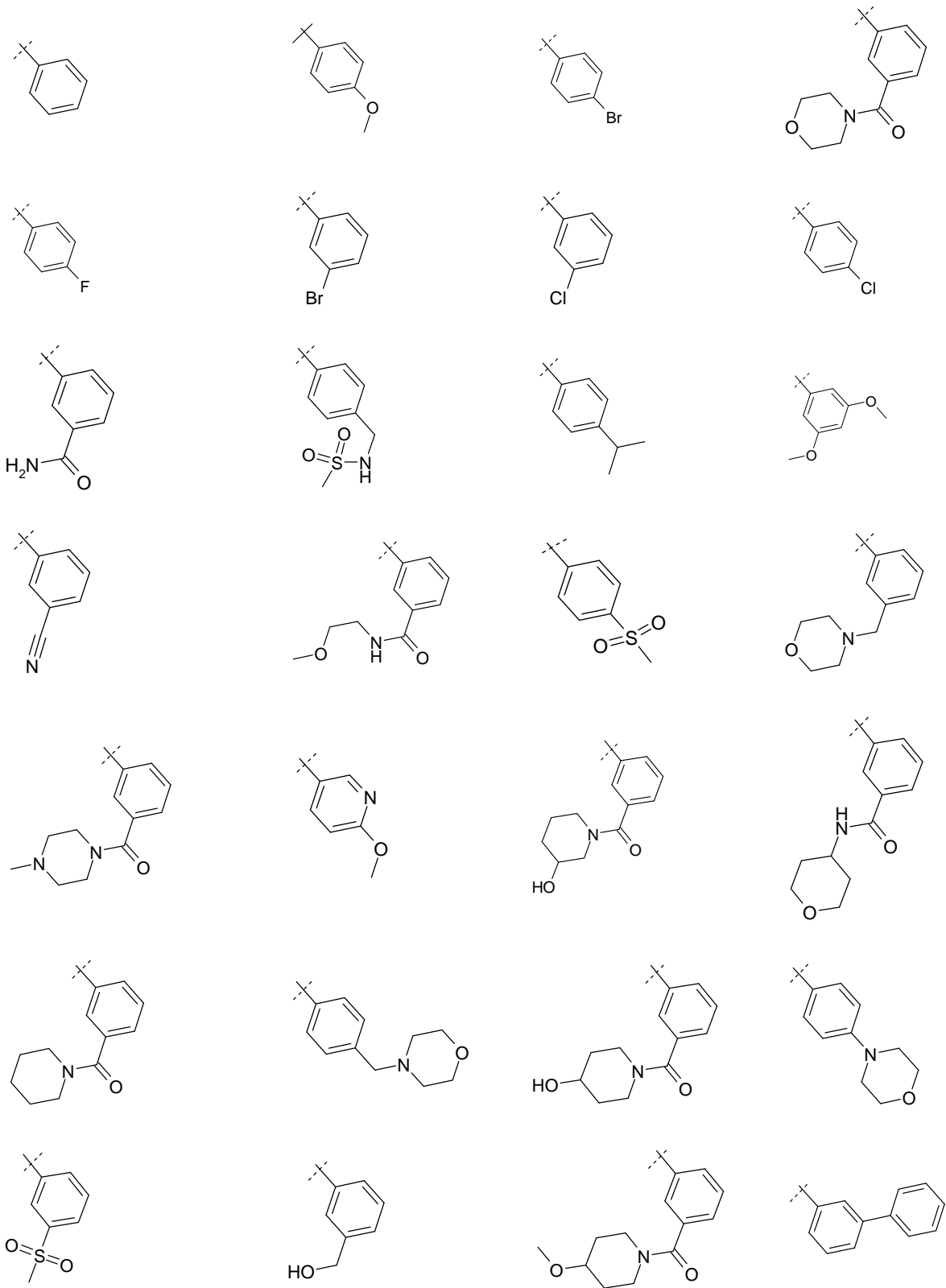
15

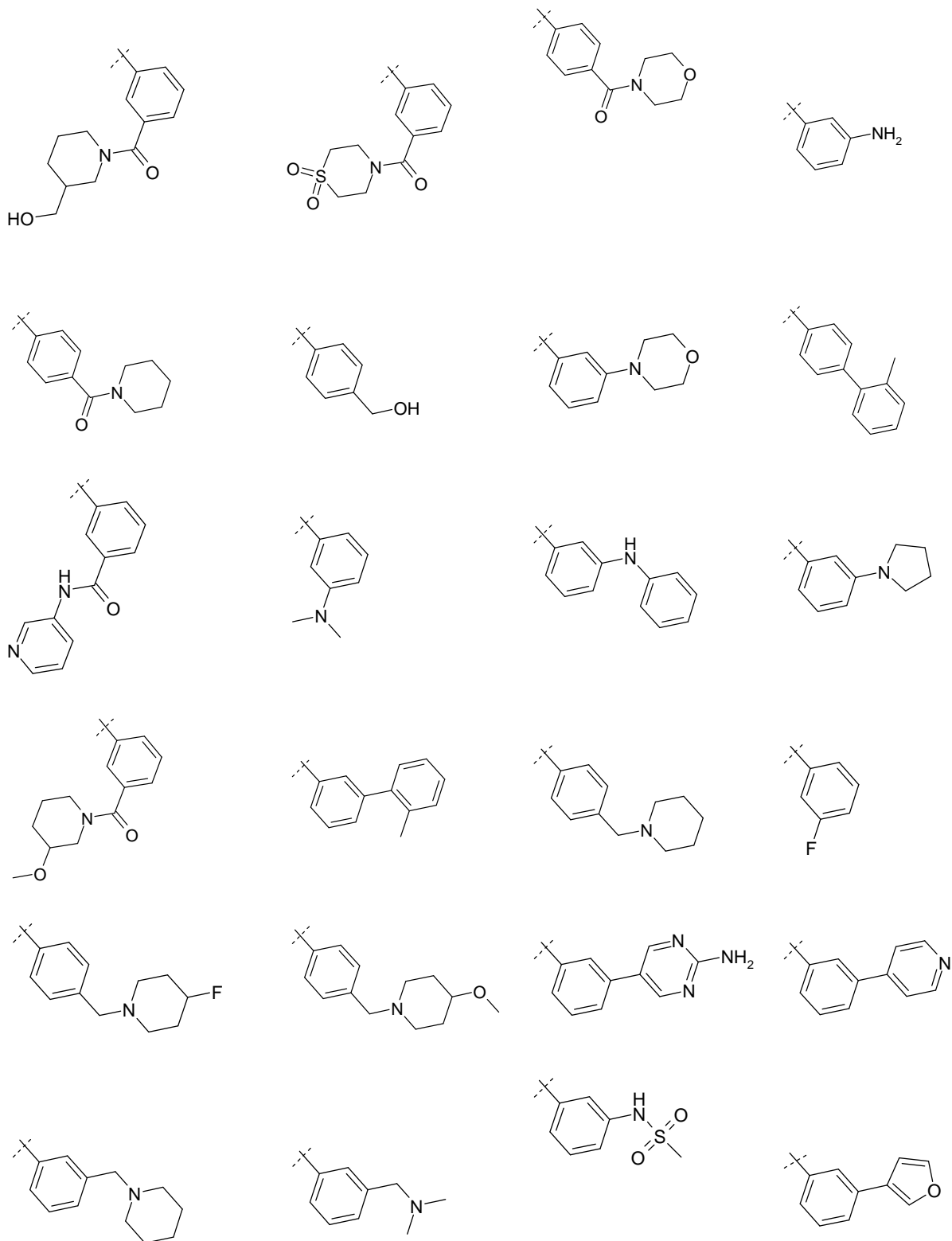


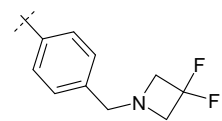
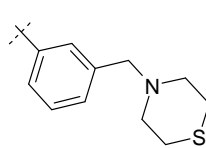
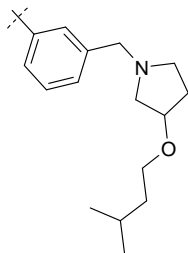
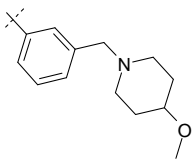
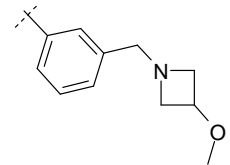
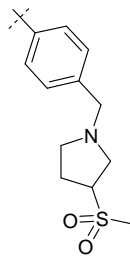
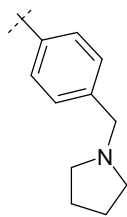
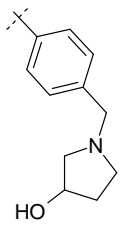
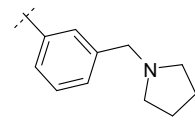
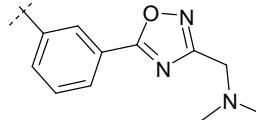
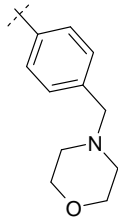
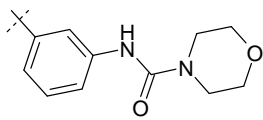
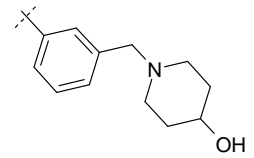
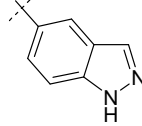
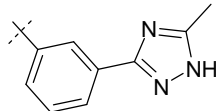
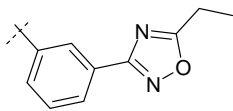
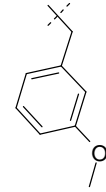
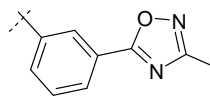
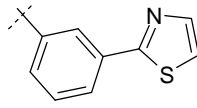
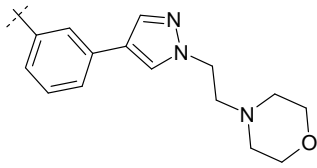
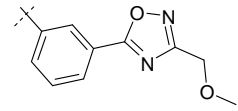
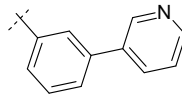
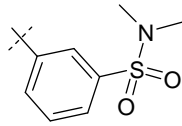
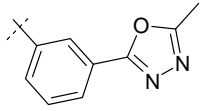
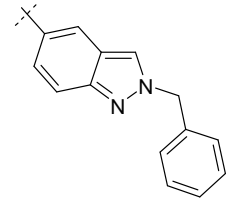
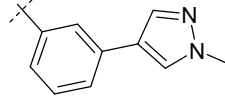
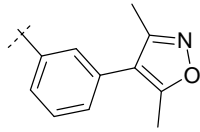
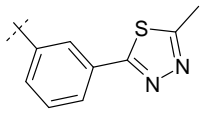
donde U<sup>1</sup> indica N, U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup> forman juntos un grupo CR<sup>1</sup>, U<sup>4</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sub>5</sub> es N, y Z, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y T son como se define anteriormente.

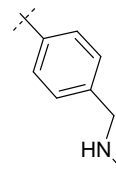
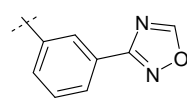
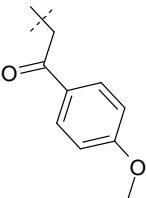
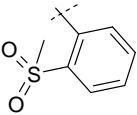
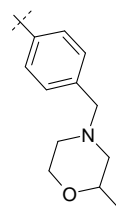
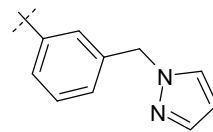
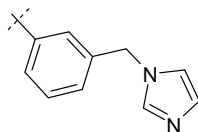
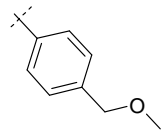
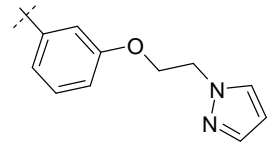
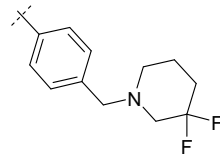
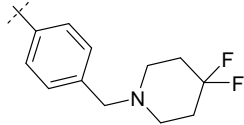
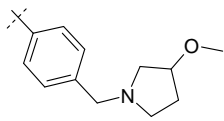
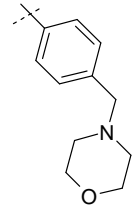
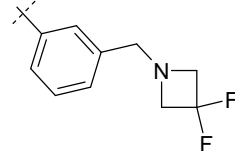
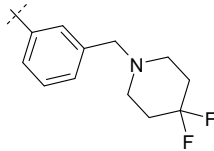
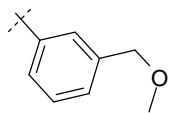
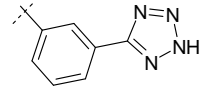
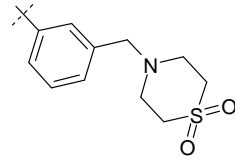
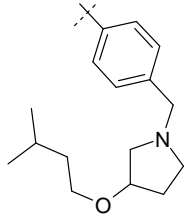
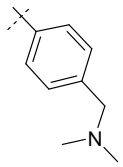
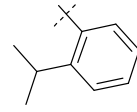
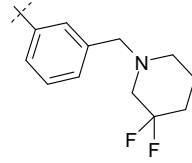
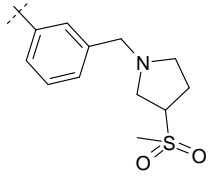
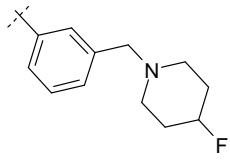
20 3. Un compuesto de fórmula (I\*) según las reivindicaciones 1 o 2 en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre H, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o lineal o uno de los siguientes grupos:



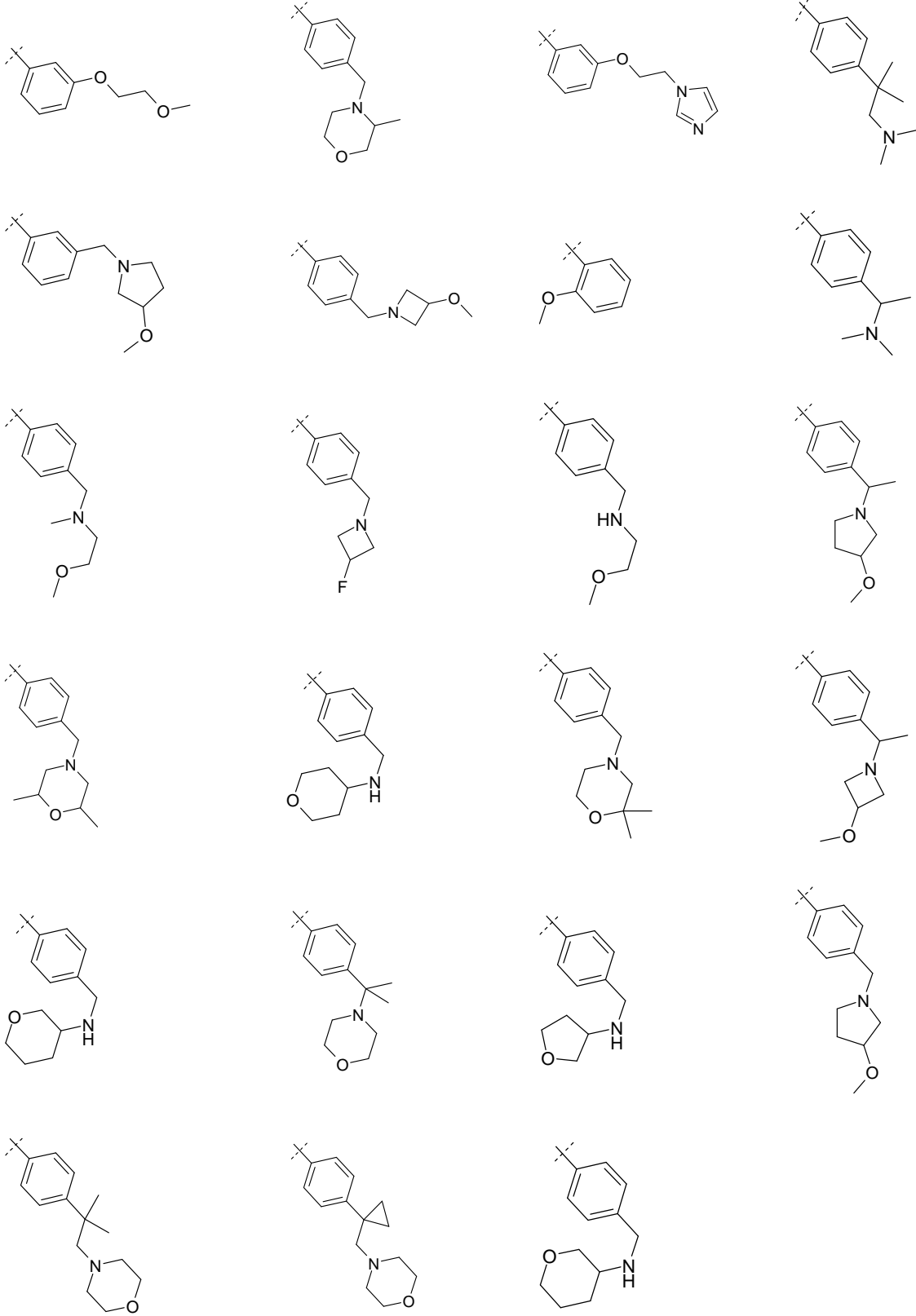


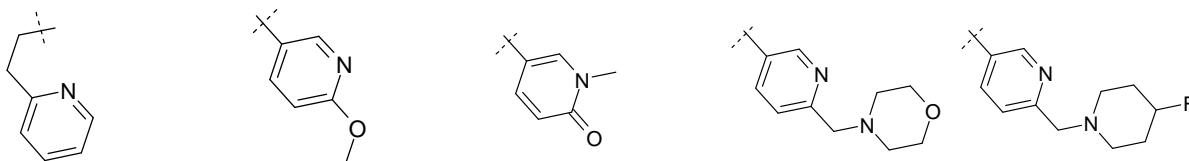
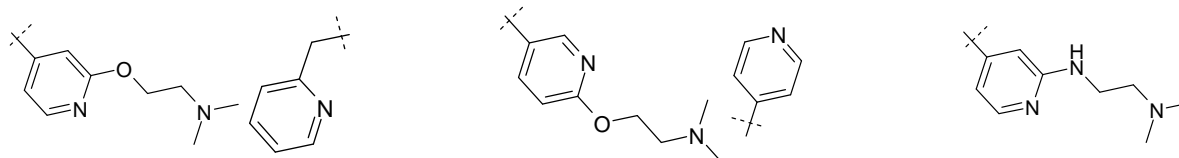
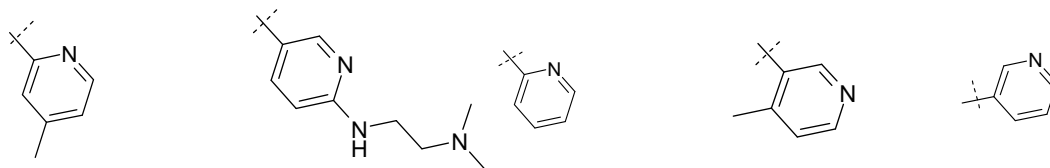
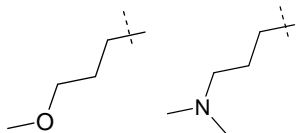
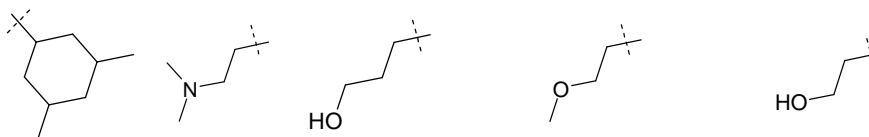
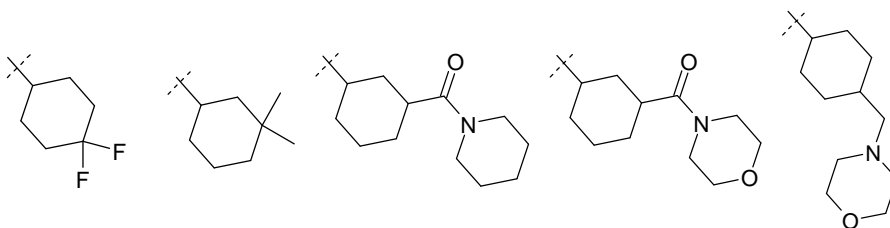
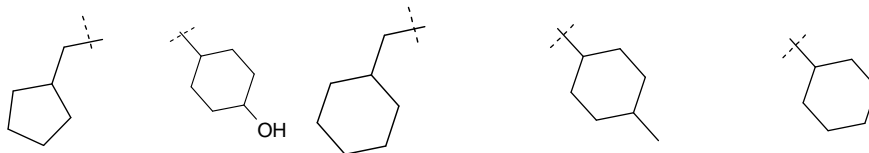
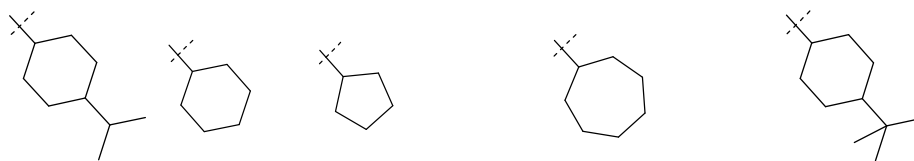


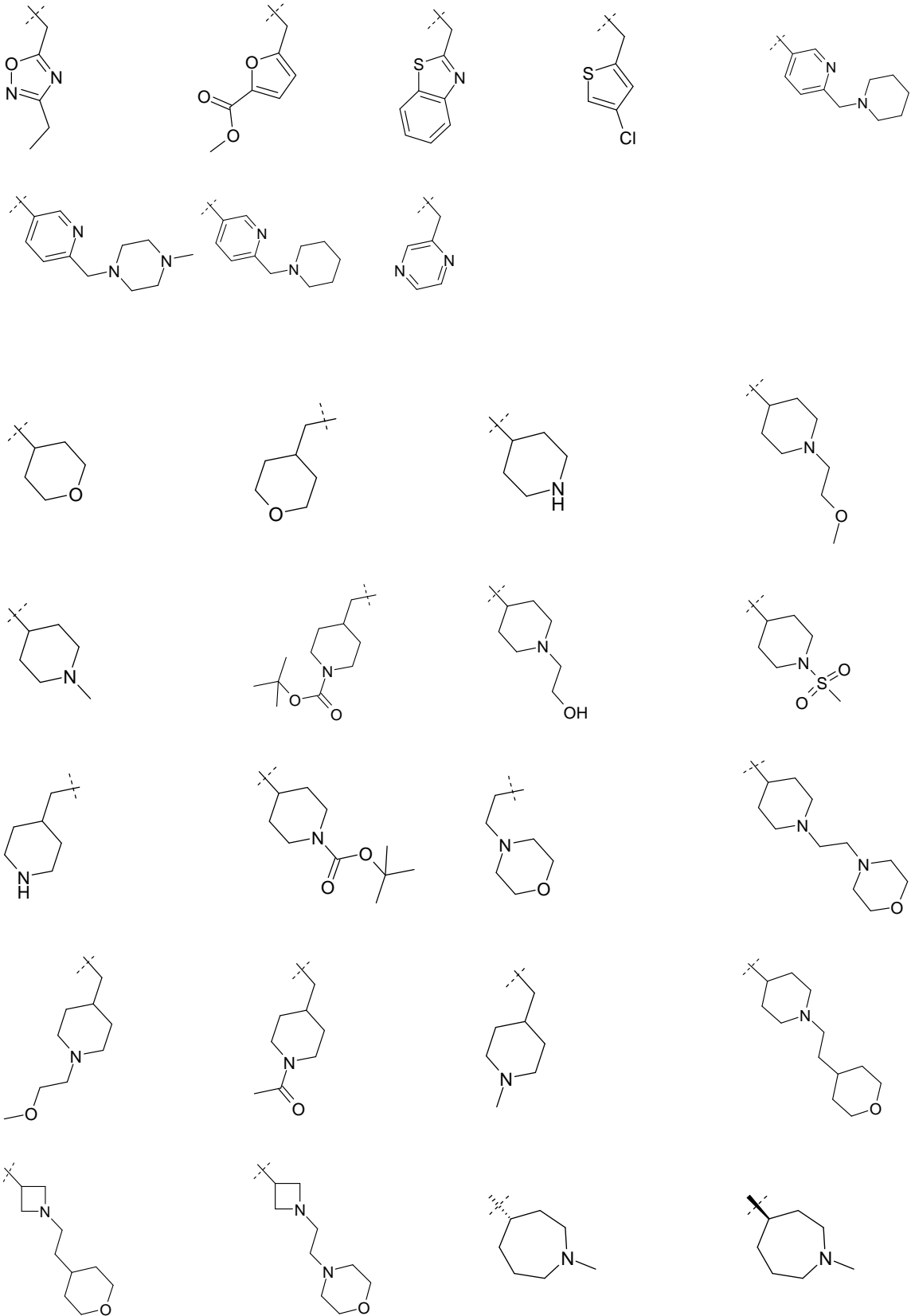


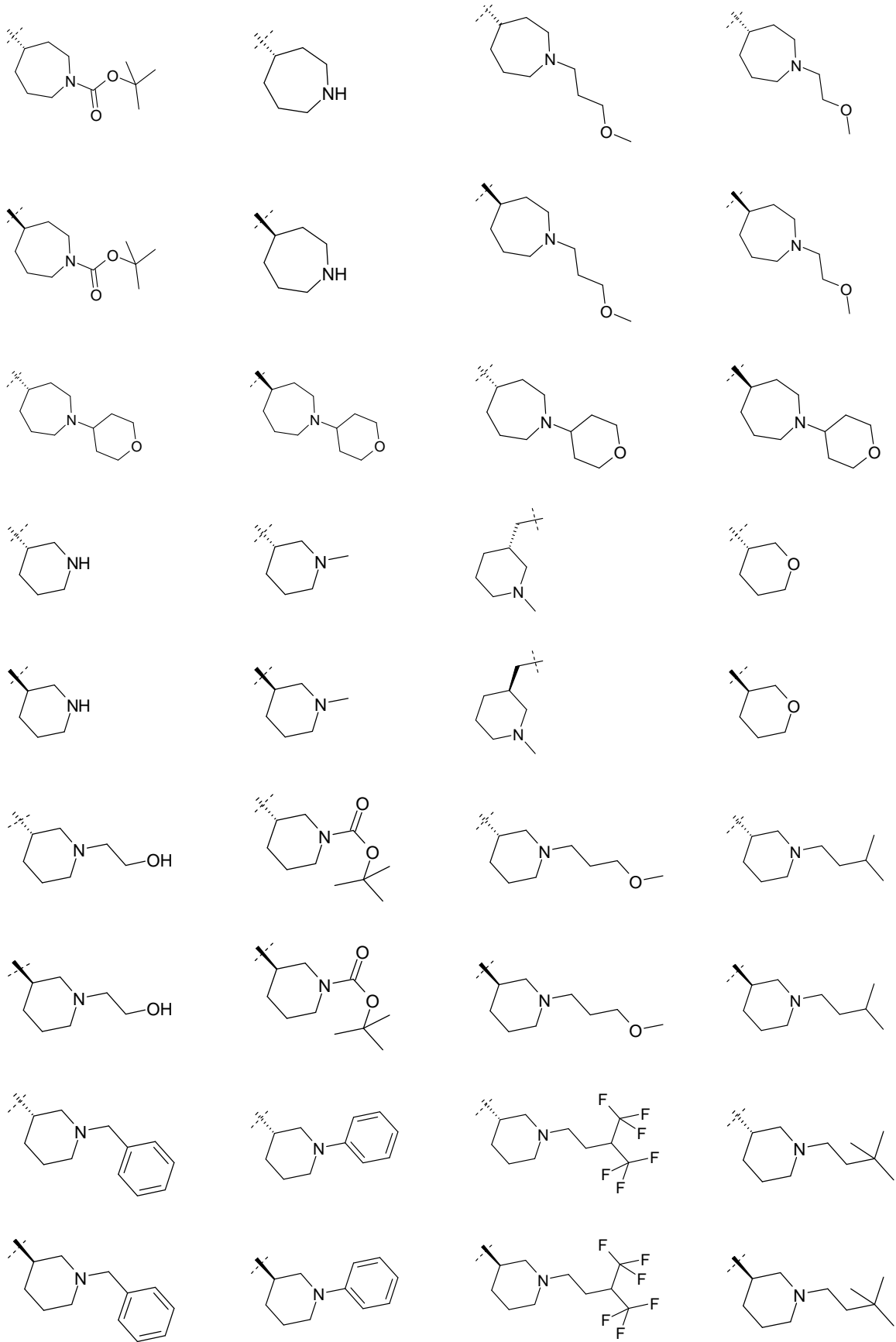


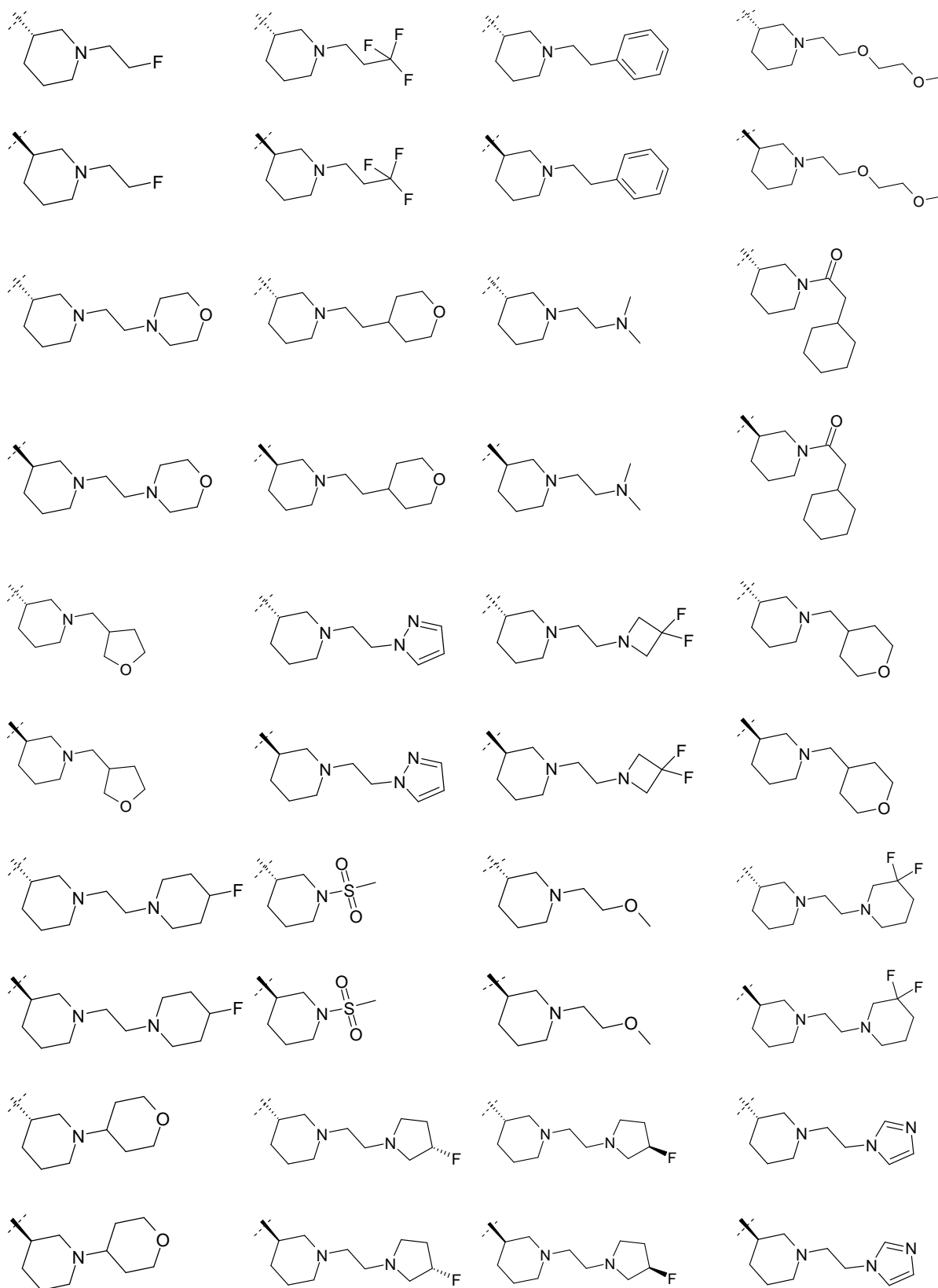


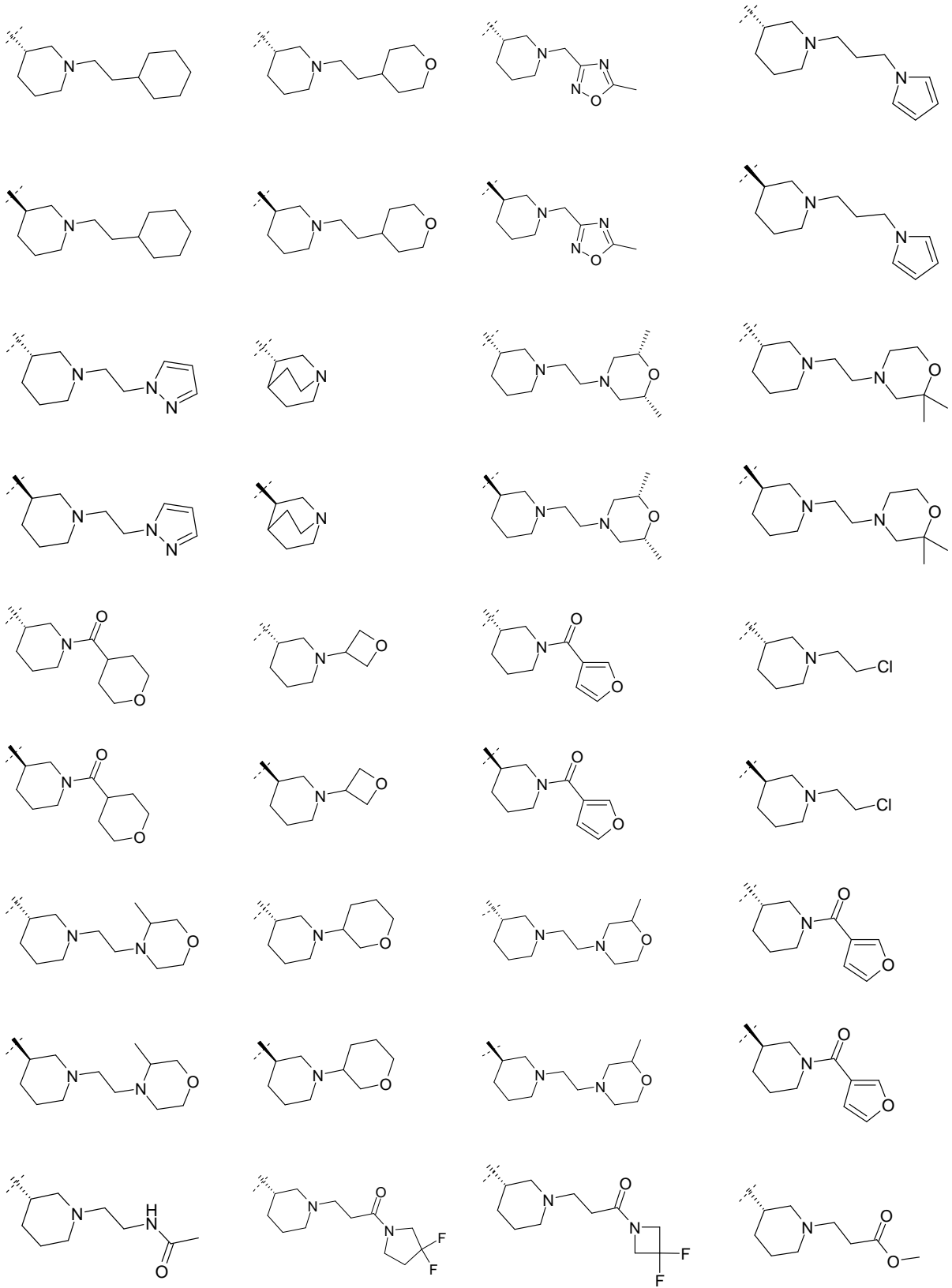


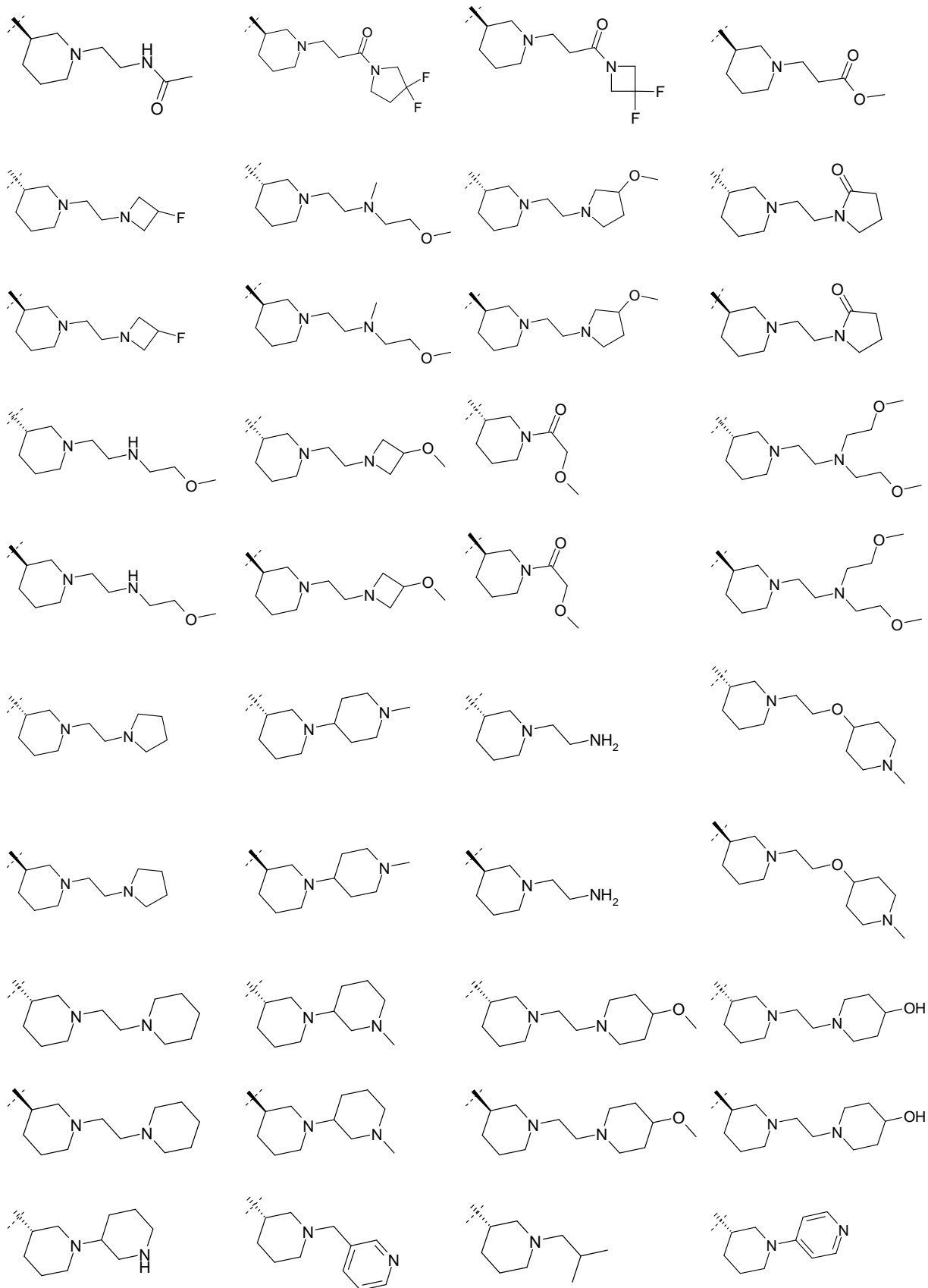


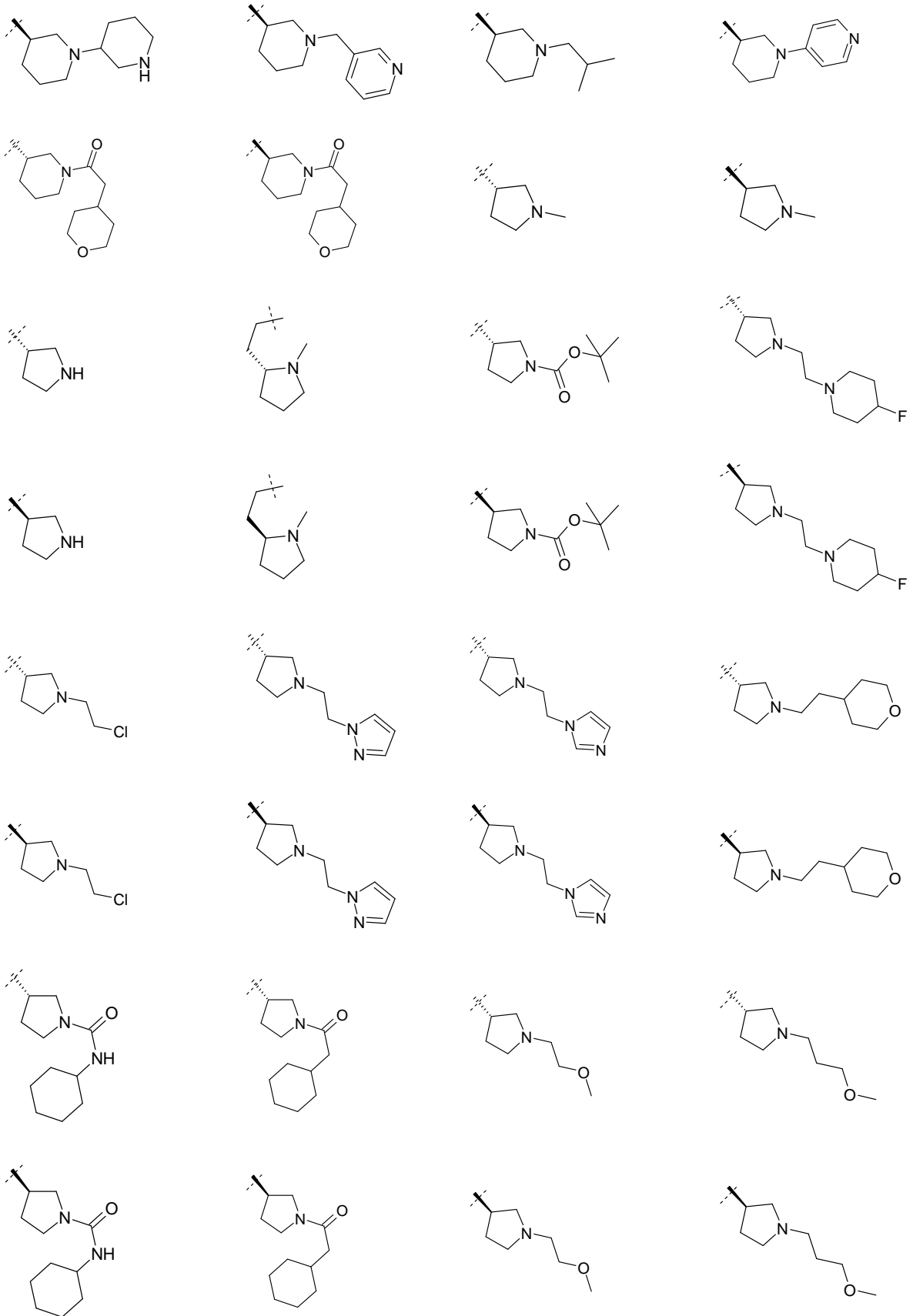




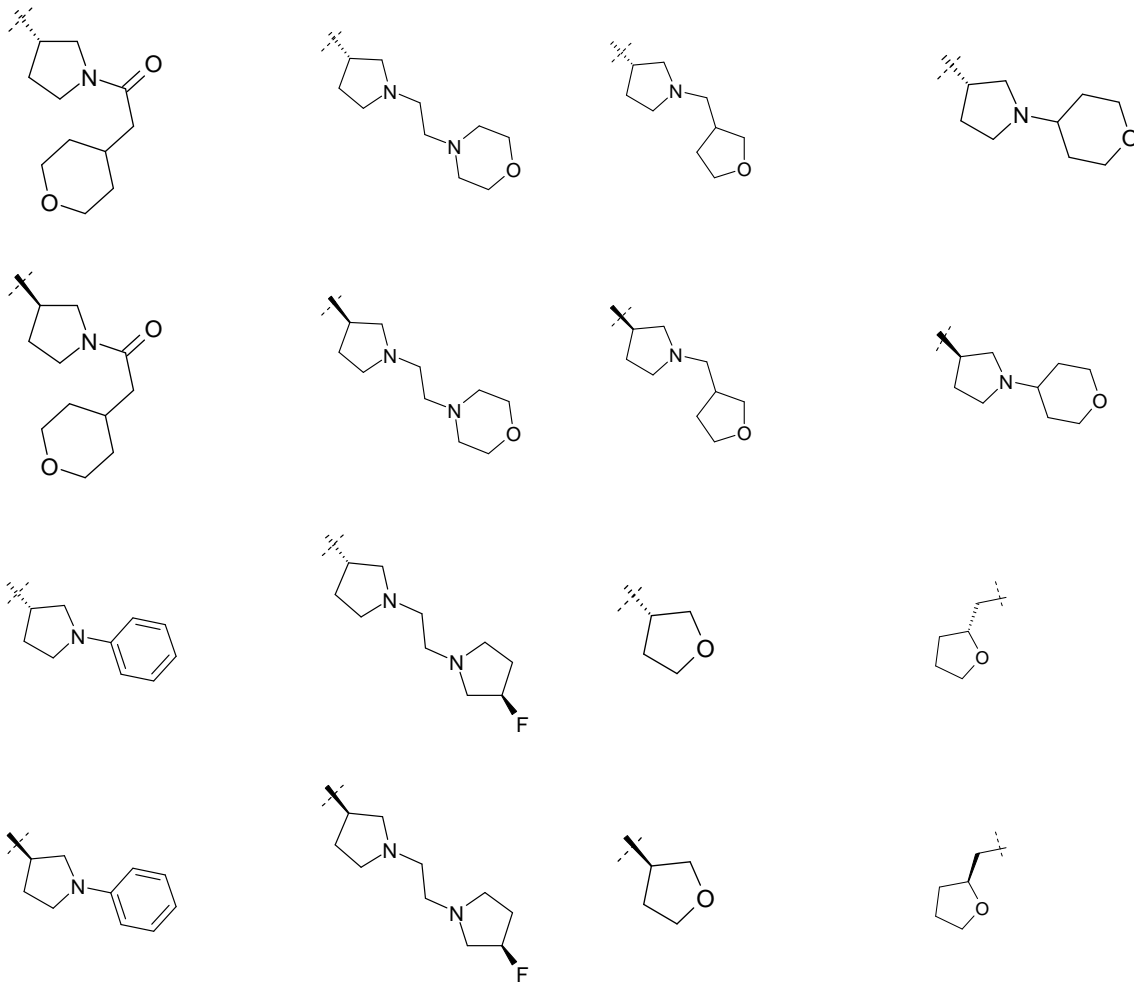




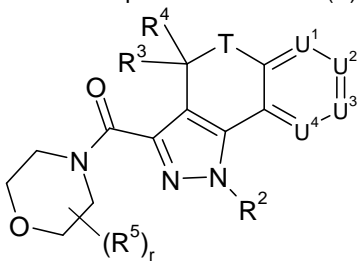








4. Un compuesto de fórmula (I\*) según la reivindicación 1 en el que el compuesto es de fórmula (I):



(I)

- 5 R<sup>2</sup> indica H, Ar, Het, A, Cic,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> indican independientemente entre sí H, Y, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cic, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het  
R<sup>5</sup> indica H, Y o Ar,  
U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> indican CR<sup>1</sup> o uno o dos de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> son independientemente N, y los restantes son CR<sup>1</sup>  
R<sup>1</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, Ar, Het, Y, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>  
10 T indica S, -SO o SO<sub>2</sub>.  
r indica 0, 1 o 2,

Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COHet, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHSO<sub>2</sub>A, -NHSO<sub>2</sub>Ar, -NHSO<sub>2</sub>-

$N(R^6)_2$ ,  $N(H)_{1-q}A_qCOR^6$ ,  $N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2A$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2Het$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^6$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2A$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2R^6$ ,  $Het^2$ ,  $-(CH_2)_n-Het^2$ ;  $-(CHY)_n-Het^2$ ;

5 **Het** indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, perfluoroalquilo, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-NHCO_2A$ ,  $-NHCO_2R^6$ ,  $-NHCO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $N(H)_{1-q}A_qCOR^6$ ,  $N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2A$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $COHet$ ,  $-SO_2Het$ ,  $-(CH_2)_n-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-(CH_2)_n-OR^6$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2A$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2R^6$ ,  $Het^2$ ,  $-(CH_2)_n-Het^2$ ;  $-(CHY)_n-Het^2$ ;

10 **Cic** indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, perfluoroalquilo, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-NHCO_2A$ ,  $-NHCO_2R^6$ ,  $-NHCO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $N(H)_{1-q}A_qCOR^6$ ,  $N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-COOR^6$ ,  $-SO_2A$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2Het$ ,  $-(CH_2)_p-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-(CH_2)_n-OR^6$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2A$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2R^6$ .  $Het^2$ ,  $-(CH_2)_n-Het^2$ ;  $-(CHY)_n-Het^2$ ;

15 **A** es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic,  $OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2Y$  o  $N(R^6)_2$  y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos  $CH_2$ - no adyacentes pueden estar sustituidos por O,  $NR^6$ ,  $CONR^6$ - y/o por grupos  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ , o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con anillos de 3-7 átomos de C;

20 **Y** indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

$R^6$  es H, A, Cic o Ar.

25 **Hal** indica F, Cl, Br o I,

q es 0 o 1,

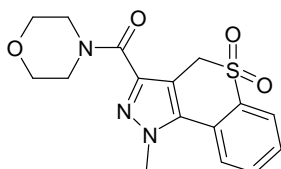
m es 0, 1 o 2,

30

n es 1, 2, 3 o 4

y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

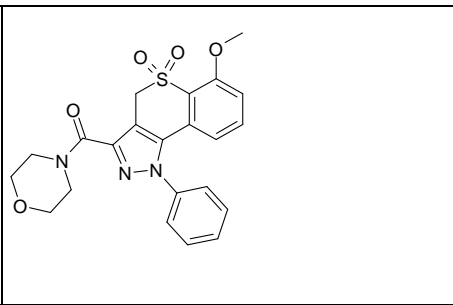
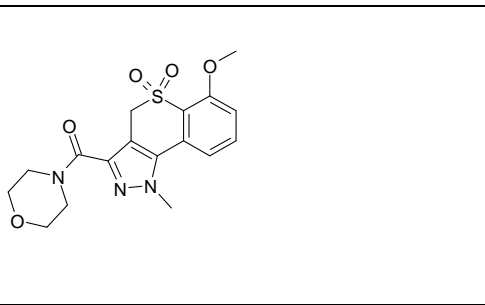
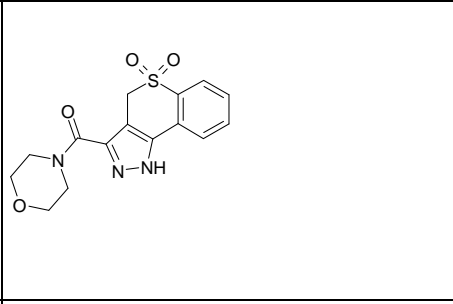
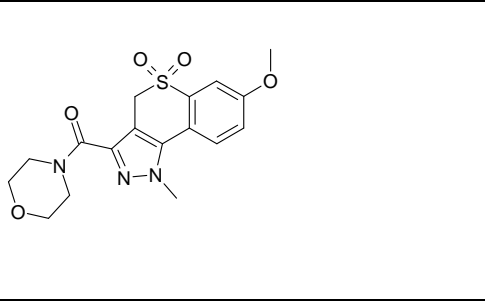
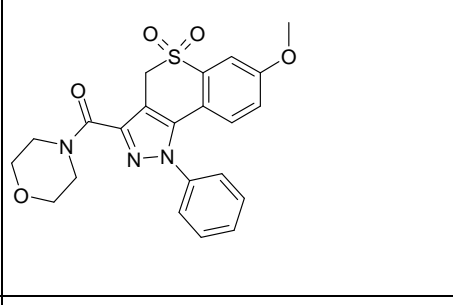
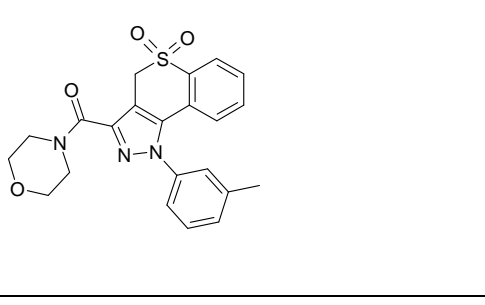
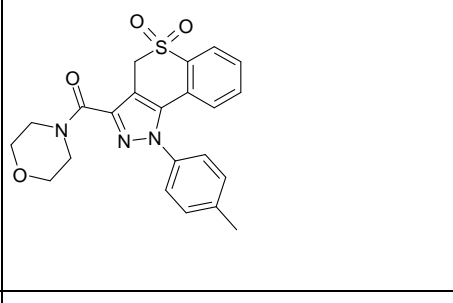
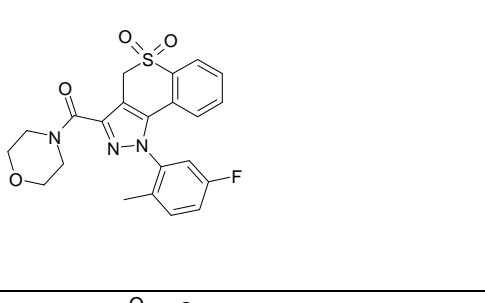
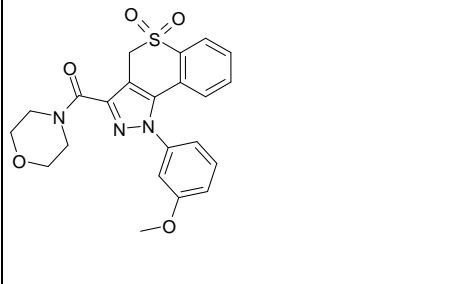
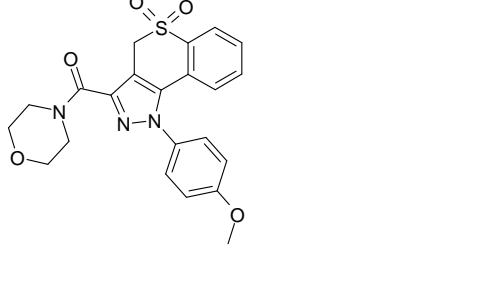
35 con la condición de que se excluya el compuesto de fórmula (B1):

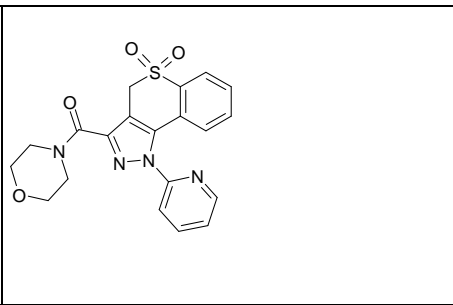
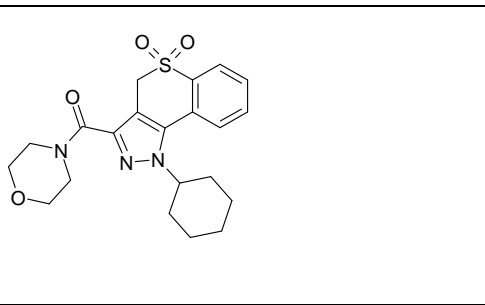
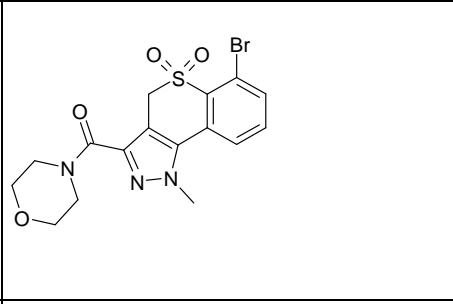
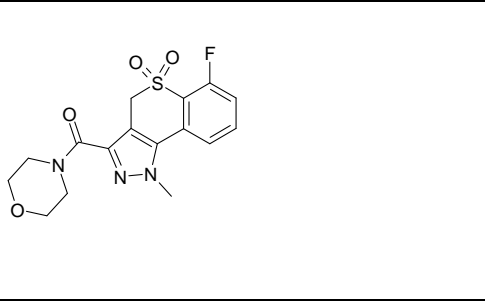
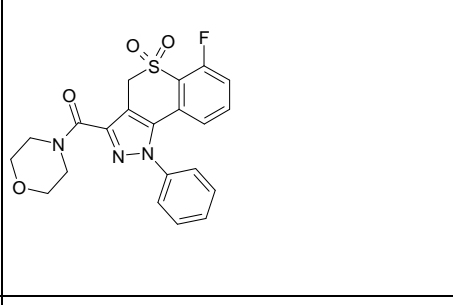
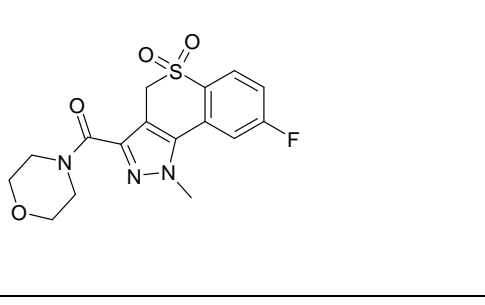
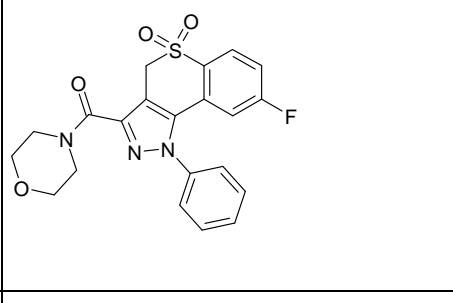
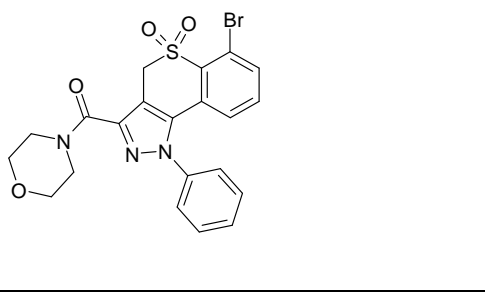
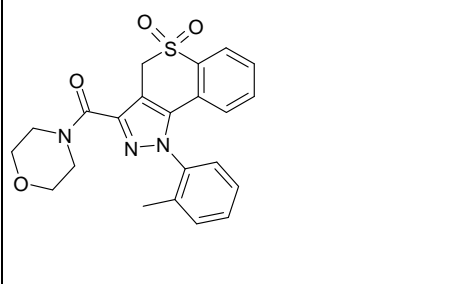
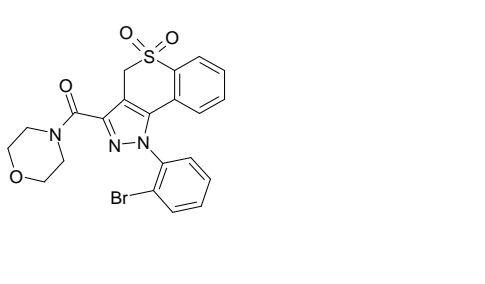


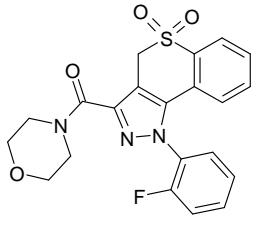
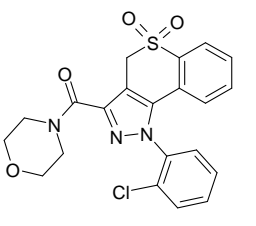
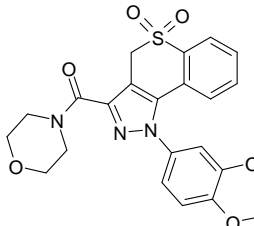
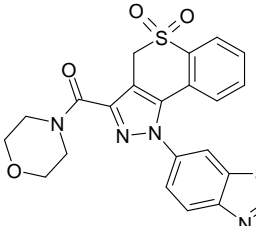
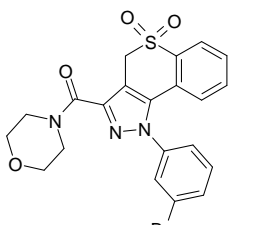
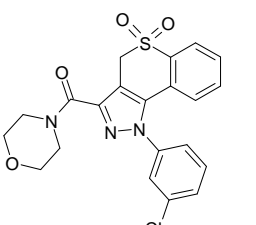
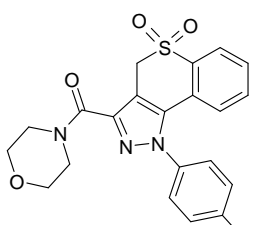
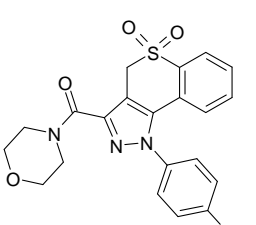
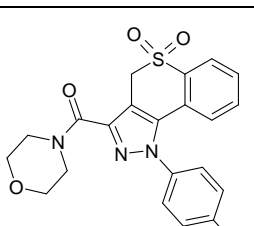
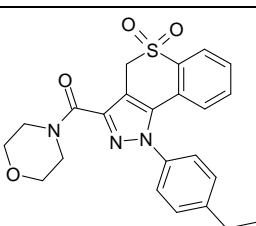
B1

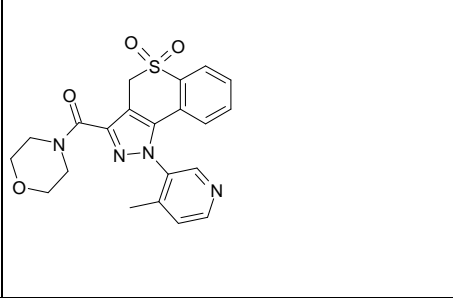
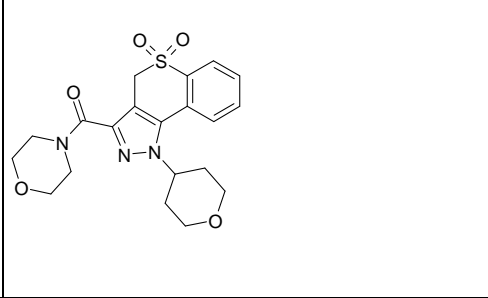
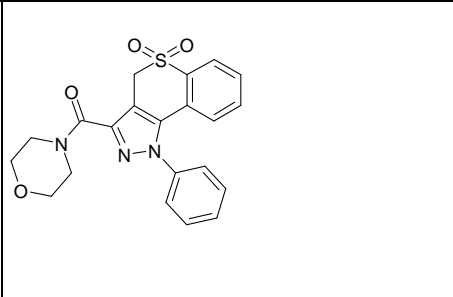
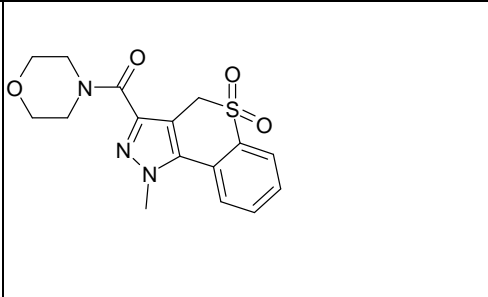
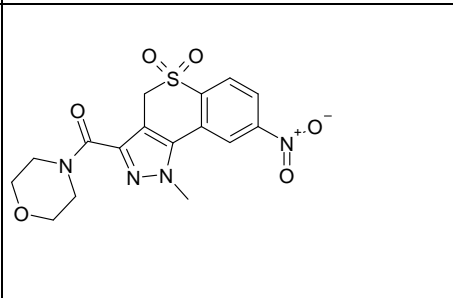
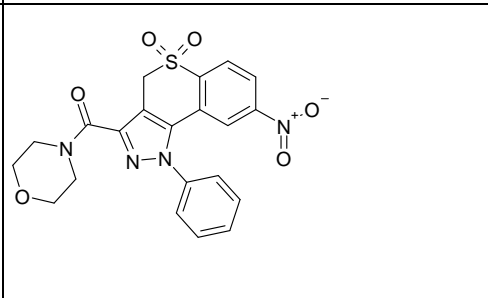
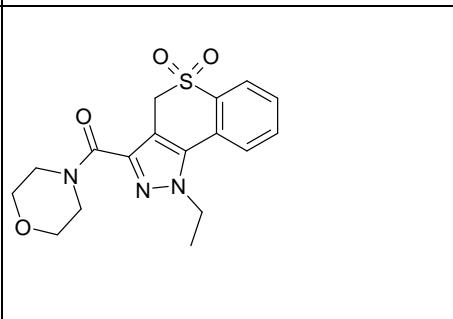
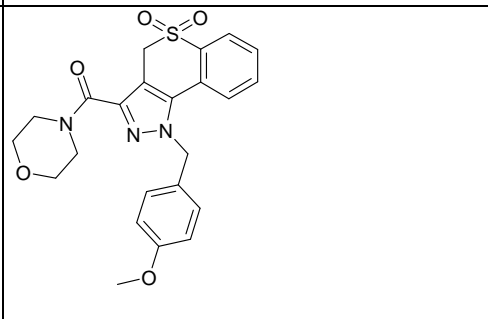
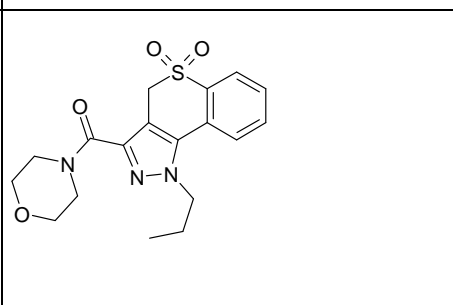
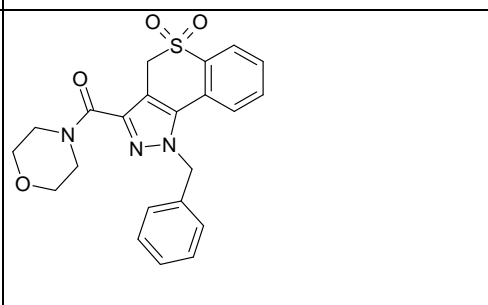
40 **5.** Un compuesto de fórmula (I\*) según la reivindicación 1 en el que los compuestos se seleccionan entre el siguiente grupo:

Ejemplo N.º	Estructura	Ejemplo N.º	Estructura

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

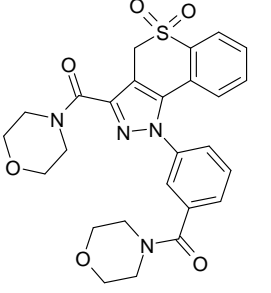
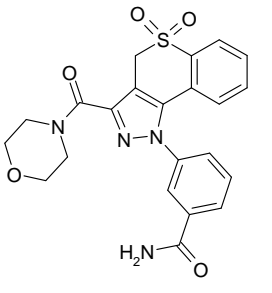
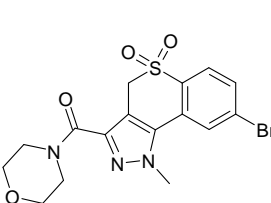
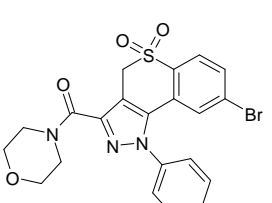
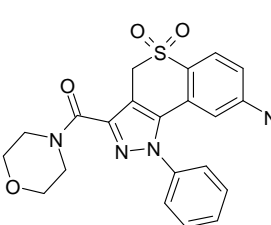
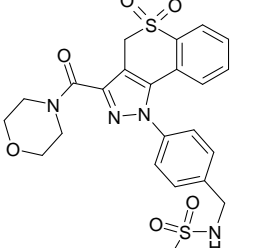
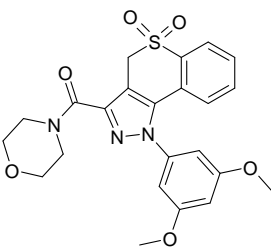
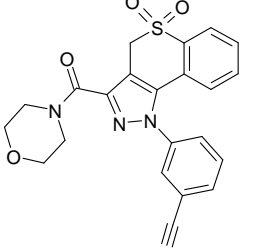
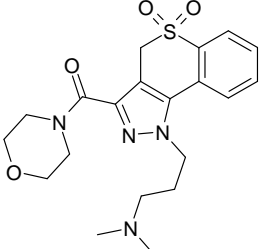
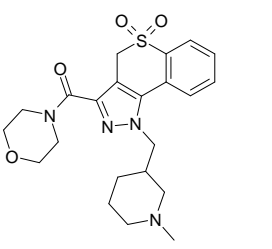
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

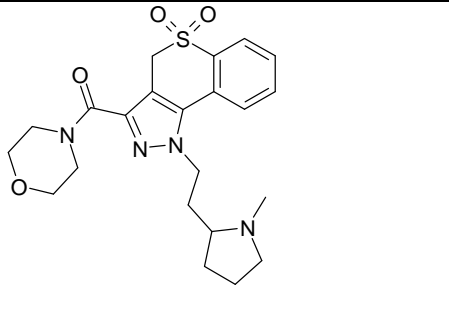
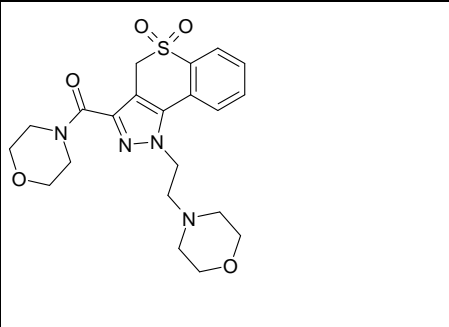
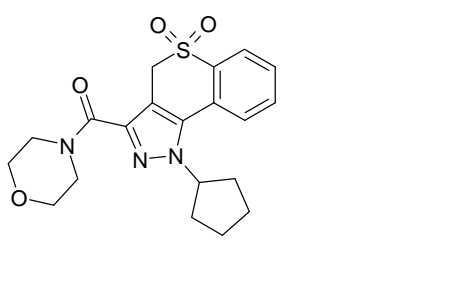
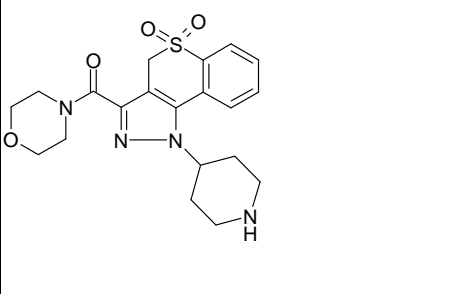
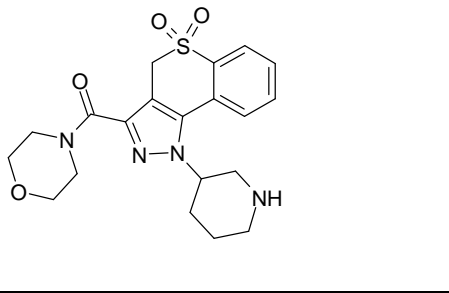
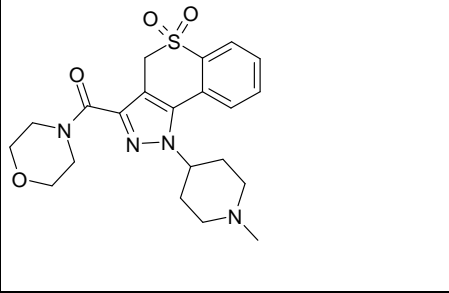
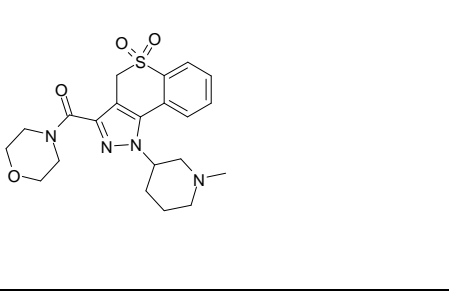
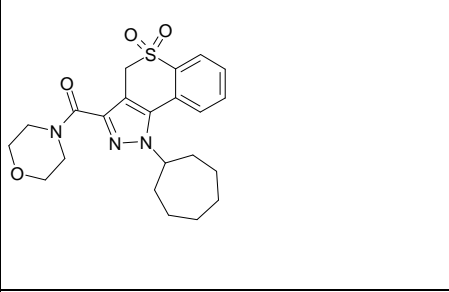
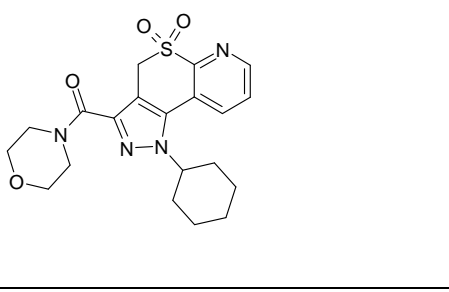
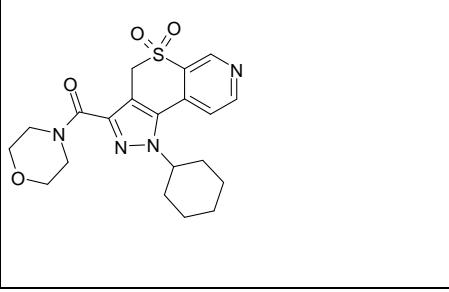
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

41	<chem>C1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>	42	<chem>CN(CCCN(C)C)C1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>
43	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCN1Cc2nc3c(cc2)S(=O)(=O)C3C(=O)N4CCOCC4</chem>	44	<chem>COCCNCCN1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>
45	<chem>C1CCOC1Cc2nc3c(cc2)S(=O)(=O)C3C(=O)N4CCOCC4</chem>	46	<chem>OCCN1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>
47	<chem>C1=CC=NC=C1Cc2nc3c(cc2)S(=O)(=O)C3C(=O)N4CCOCC4</chem>	48	<chem>CCCN1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>
49	<chem>C1CC(C1)Cc2nc3c(cc2)S(=O)(=O)C3C(=O)N4CCOCC4</chem>	50	<chem>CC(C)CCN1=NC2=C(C(=N1)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C2Cc1ccccc1</chem>

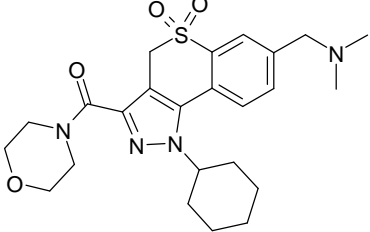
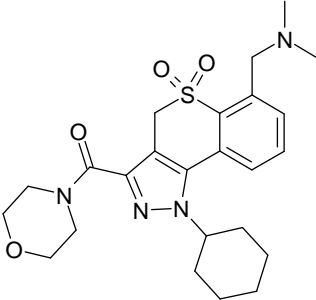
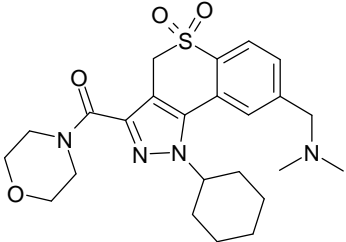
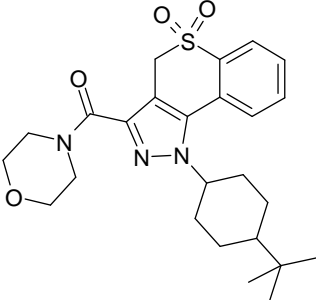
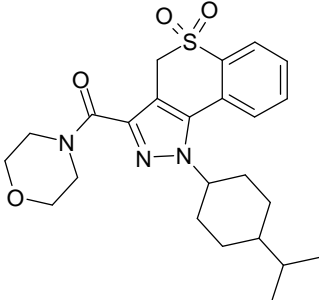
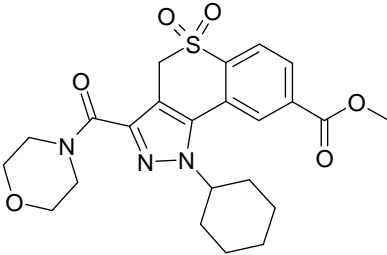
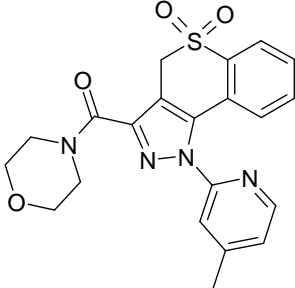
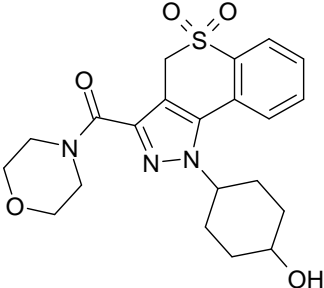
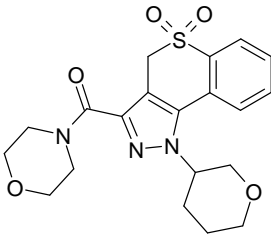
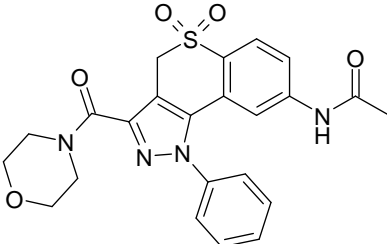
51	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1CCCCC1)C(=O)N3CCOCC3</chem>	52	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1CCOCC1)C(=O)N3CCOCC3</chem>
53	<chem>COC1CCN(C1)C(=O)N2=NC(=C3C(=C2)S(=O)(=O)C=C3)CC2</chem>	54	<chem>OCC1CCN(C1)C(=O)N2=NC(=C3C(=C2)S(=O)(=O)C=C3)CC2</chem>
55	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1=CC=NC=C1)C(=O)N3CCOCC3</chem>	56	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1CCNCC1)C(=O)N3CCOCC3</chem>
57	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1=CC=CC=C1)C(=O)N3CCOCC3C4=CC=CC=C4</chem>	58	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1=CC=CC=C1)C(=O)N3CCOCC3C4CC4</chem>
59	<chem>CC1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1=CC=CC=C1)C(=O)N3CCOCC3</chem>	60	<chem>C1=NC(=C2C(=C1)S(=O)(=O)C=C2)N(C1=CC=CC=C1)C(=O)N3CCOCC3C</chem>

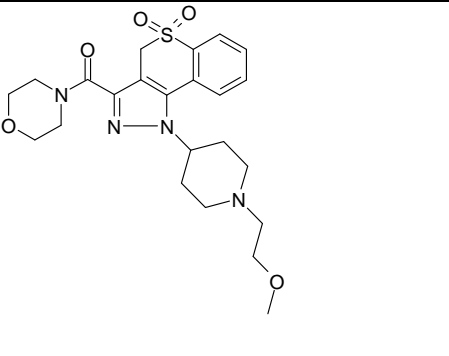
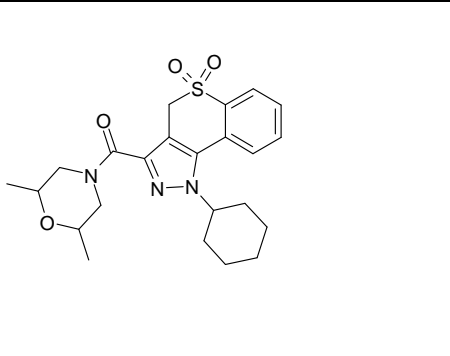
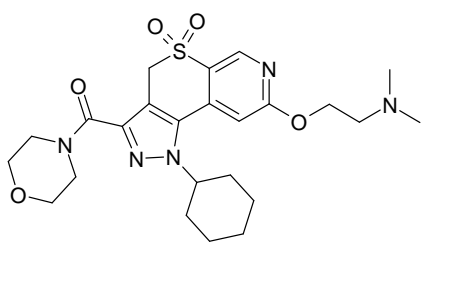
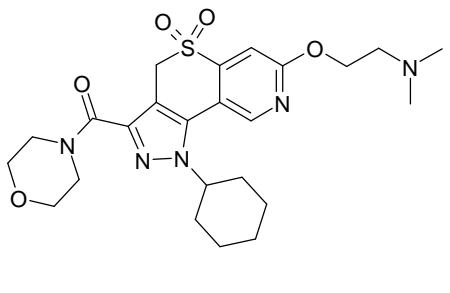
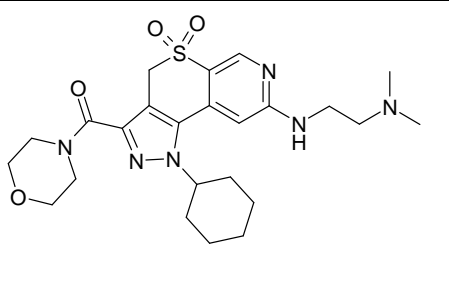
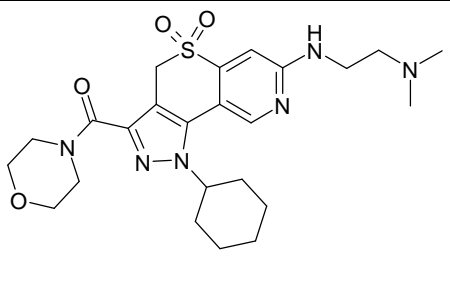
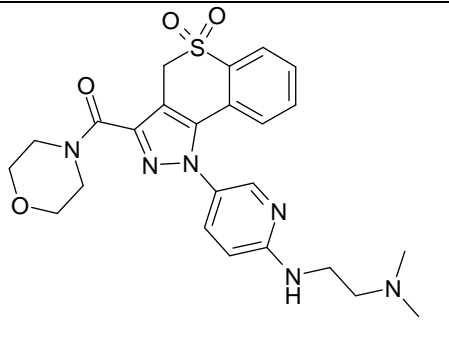
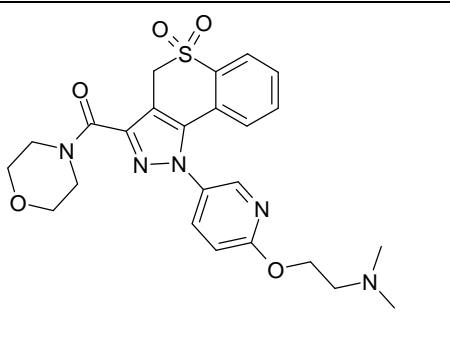
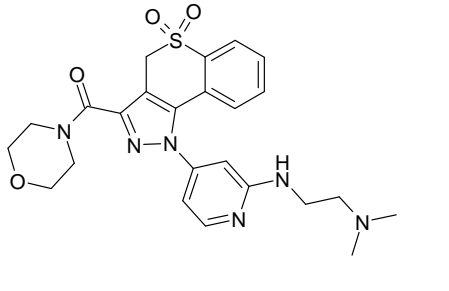
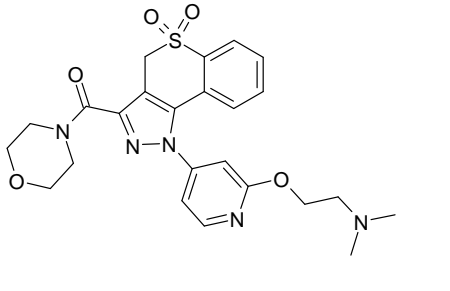


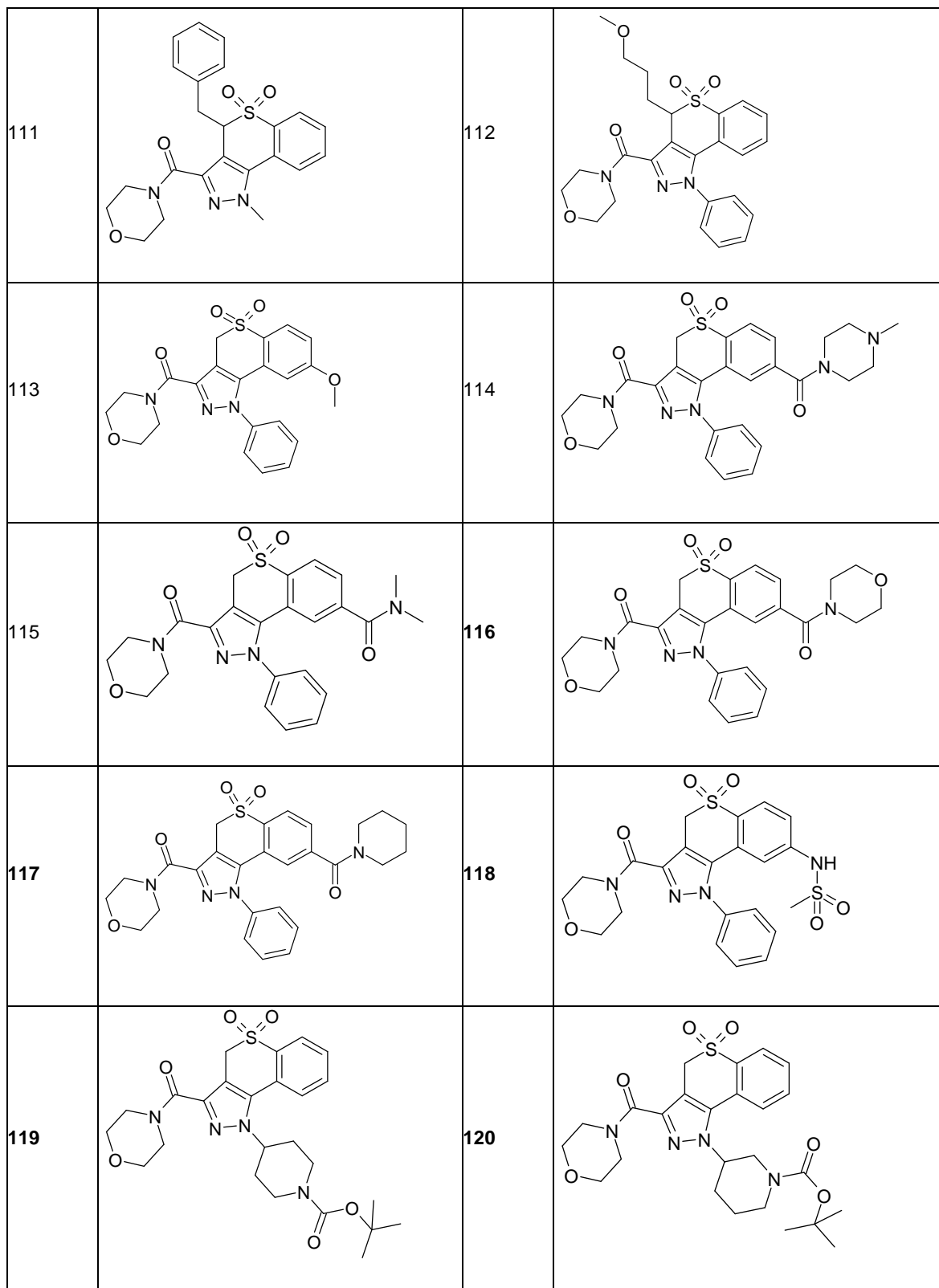
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

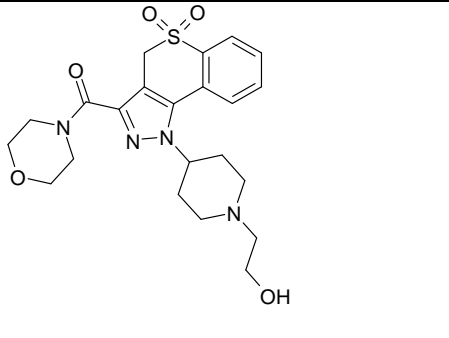
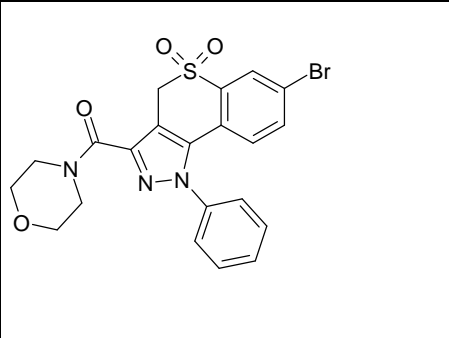
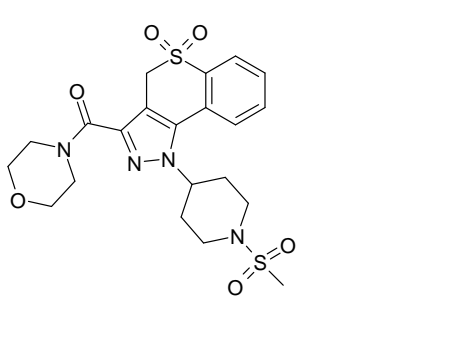
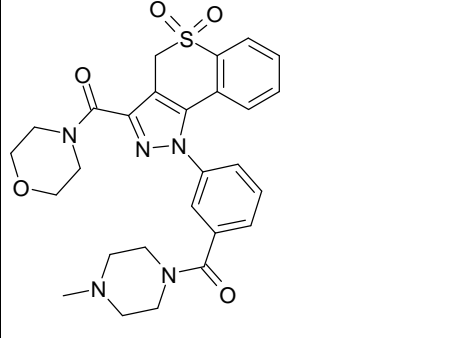
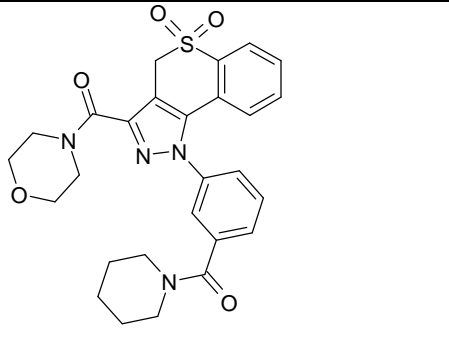
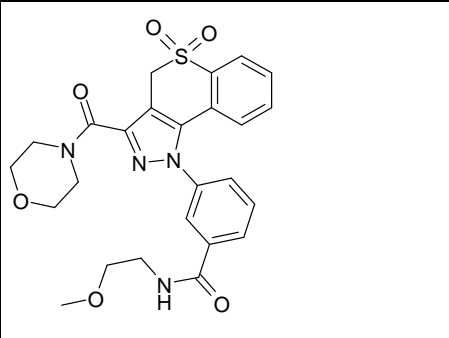
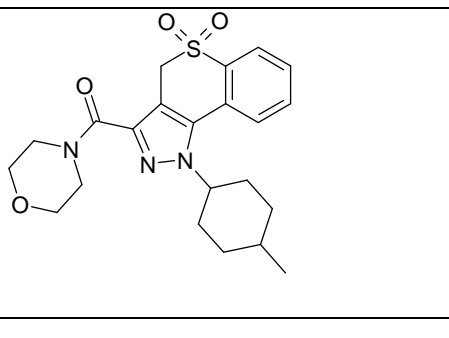
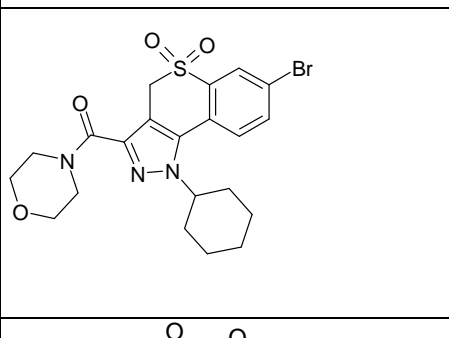
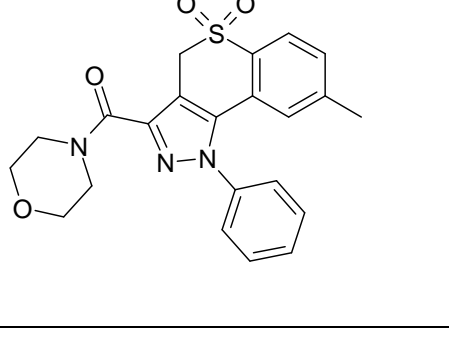
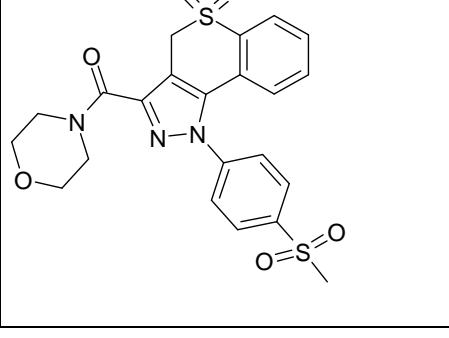
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

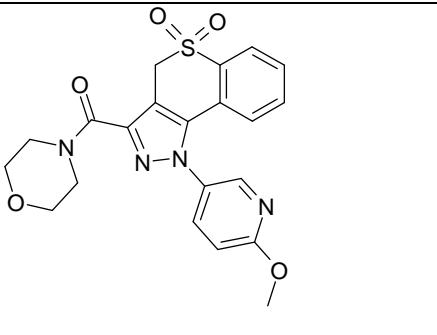
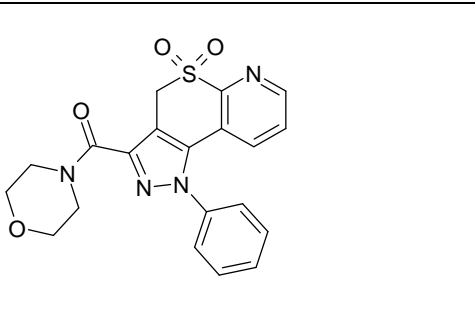
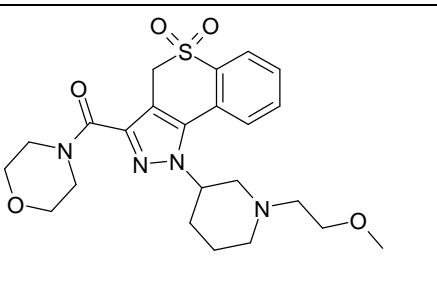
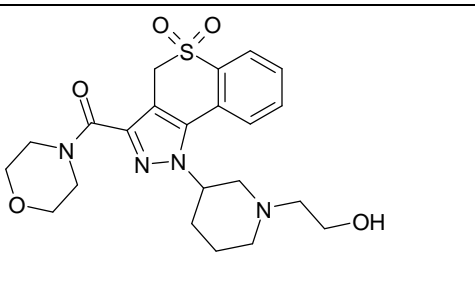
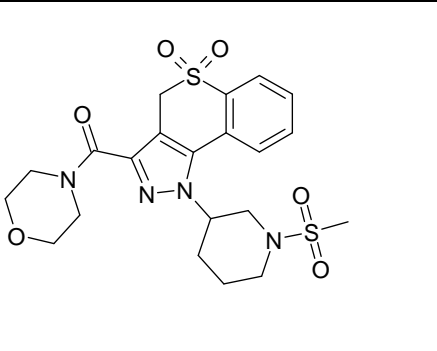
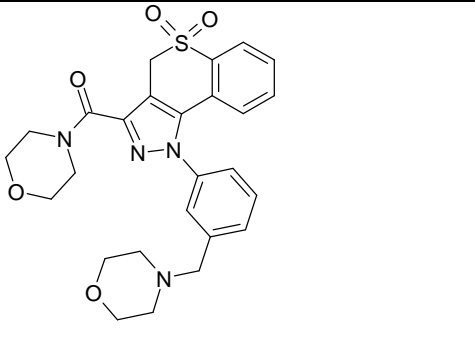
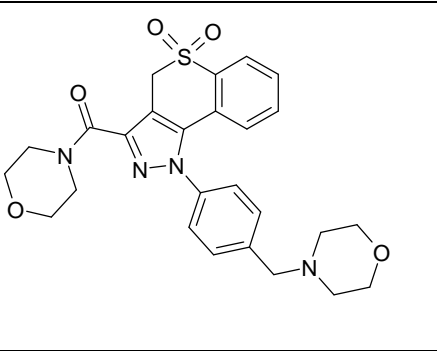
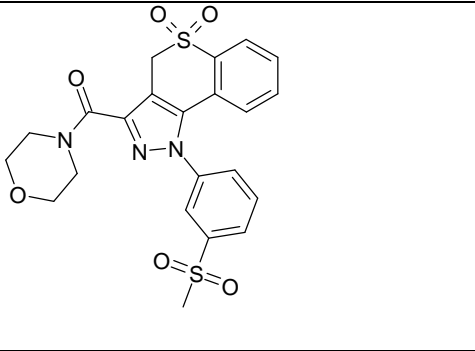
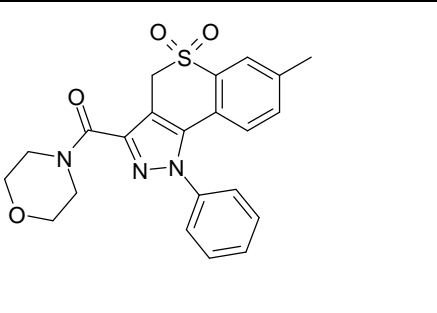
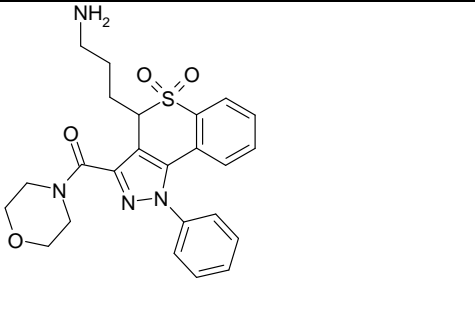
81	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCCCC4</chem>	82	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCNCC4</chem>
83	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCOC4</chem>	84	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCNC4</chem>
85	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCN(C)C4</chem>	86	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=NC3=C(C=C2)S(=O)(=O)C=C3C(=O)N4CCOCC4C5CCCCC5</chem>
87	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4CCN(C)CC4</chem>	88	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4=CC=NC=C4</chem>
89	<chem>COCNCC1=CC=C(C=C1)C2=NC3=C(C=C2)S(=O)(=O)C=C3C(=O)N4CCOCC4C5CCCCC5</chem>	90	<chem>C1=NC2=C(C=C1)S(=O)(=O)C=C2C(=O)N3CCOCC3C4=CC=NC=C4</chem>

91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

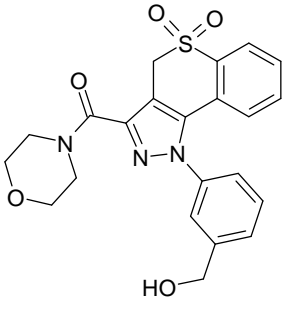
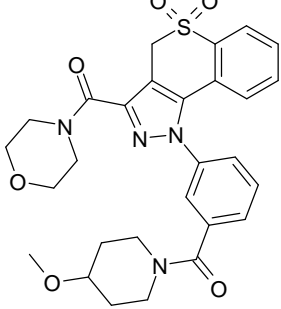
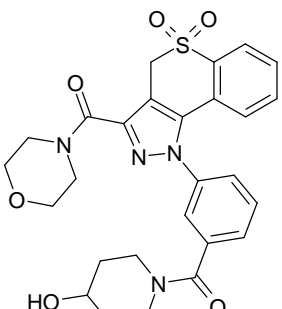
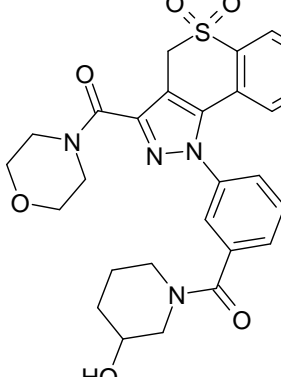
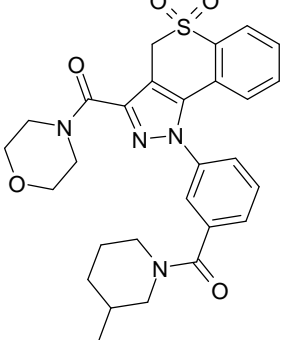
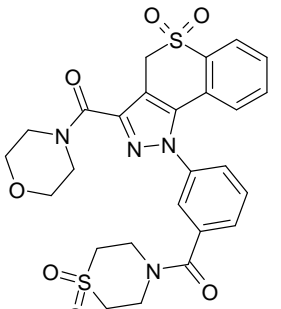
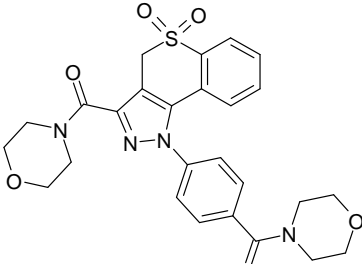
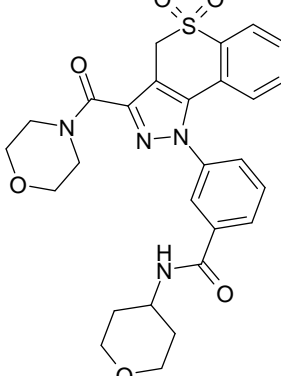
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	



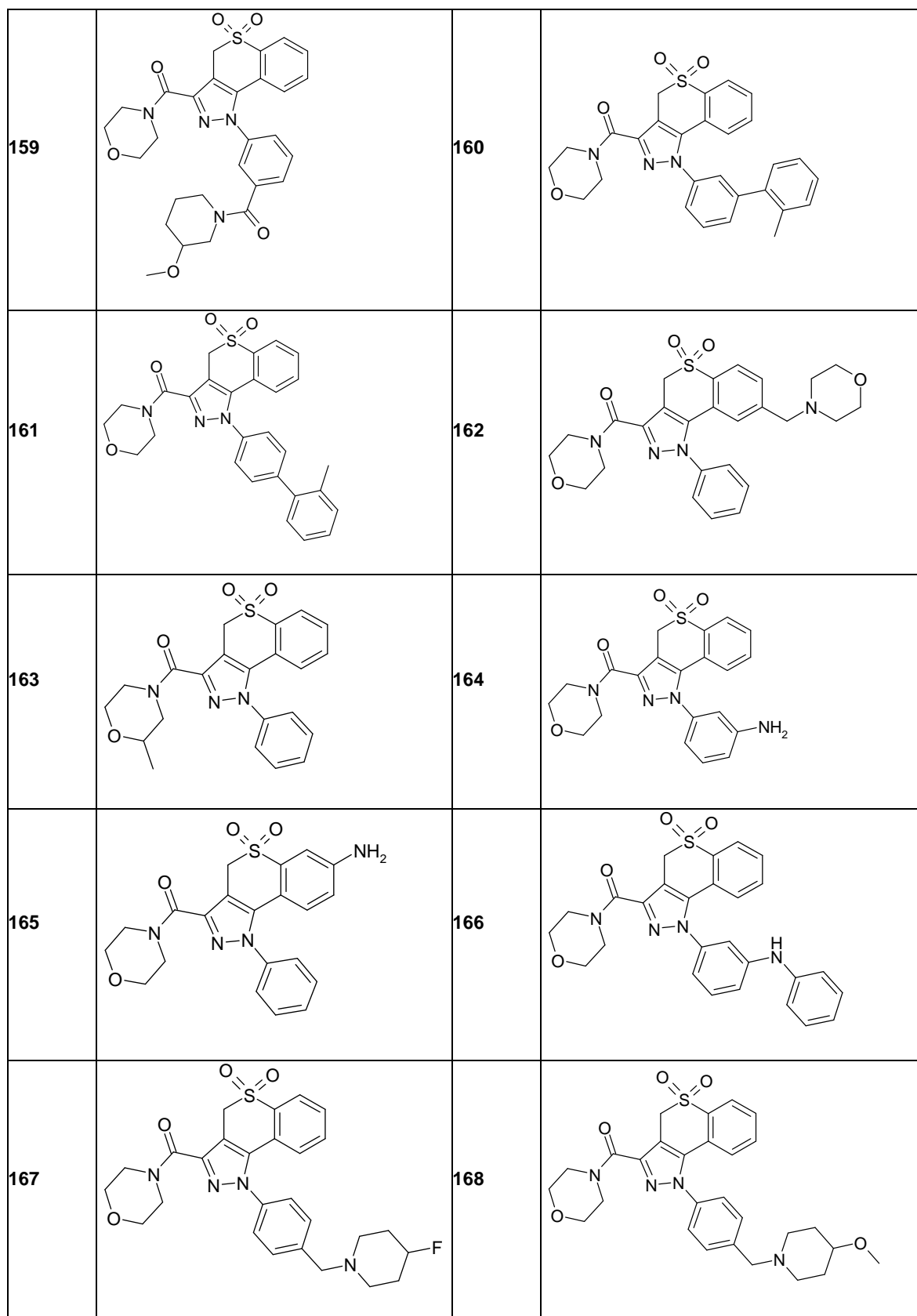
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

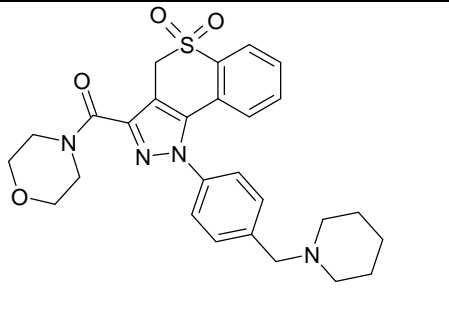
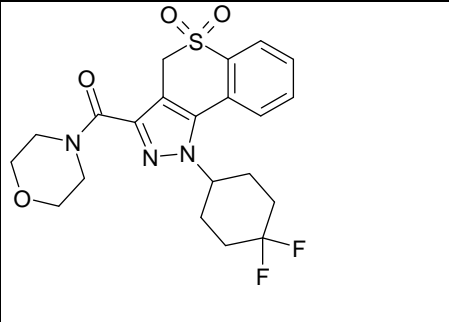
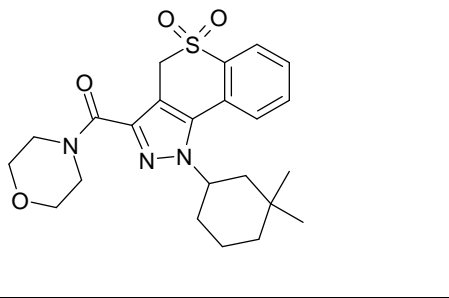
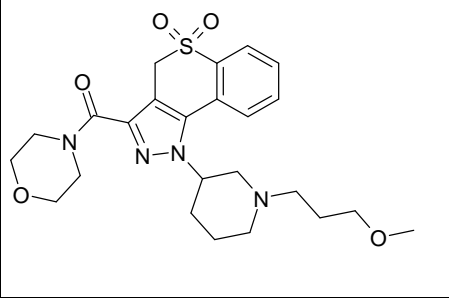
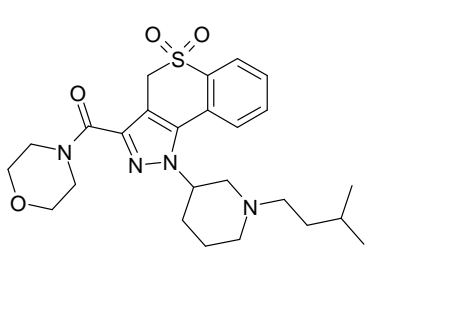
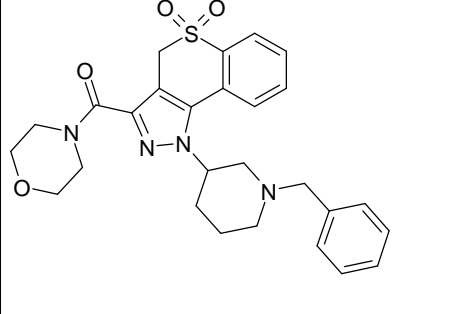
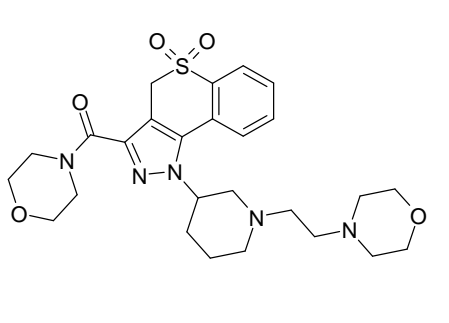
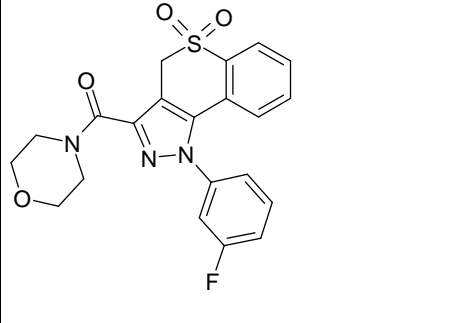
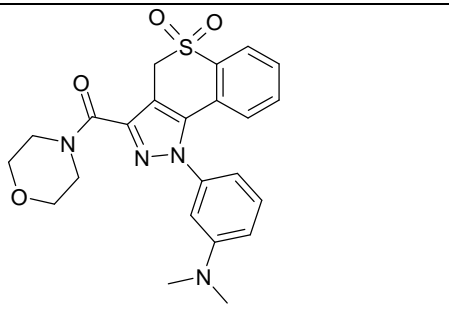
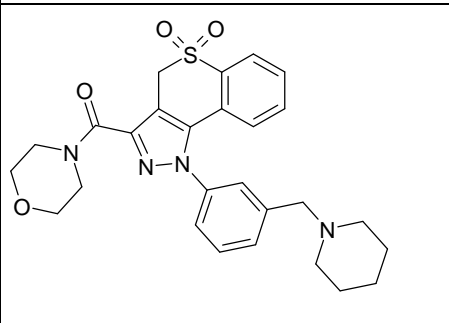
131	 <chem>COC1=CC=C(N1N=C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	132	 <chem>C1=CC=C(N1N=C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N3CCOCC3)S(=O)(=O)C4=CC=CC=C4</chem>
133	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>	134	 <chem>OCCN1CCNCC1C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
135	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>	136	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
137	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>	138	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
139	 <chem>C1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>	140	 <chem>NCC1CCNCC1C2=CC=CC=C2N=C(C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>

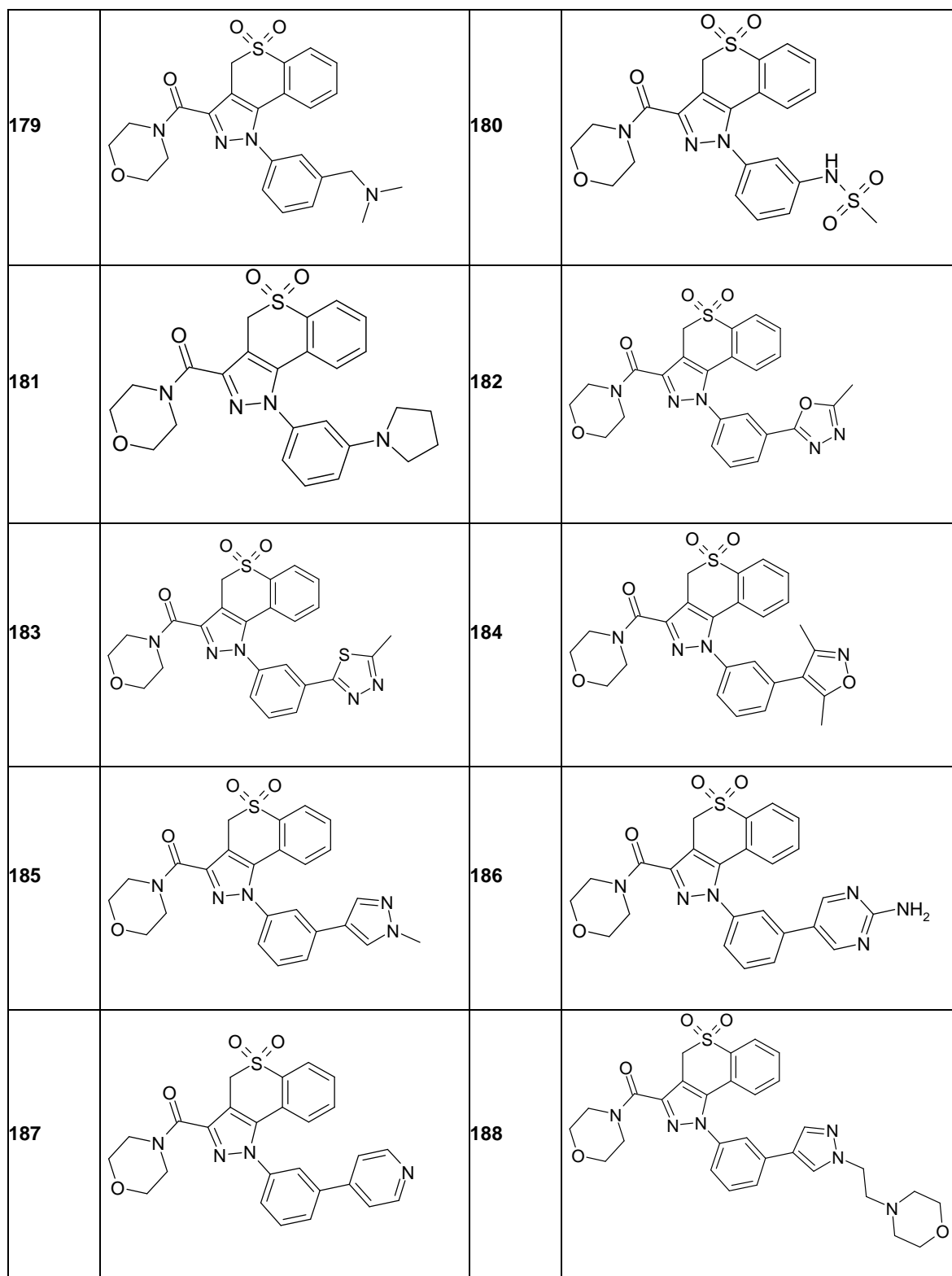


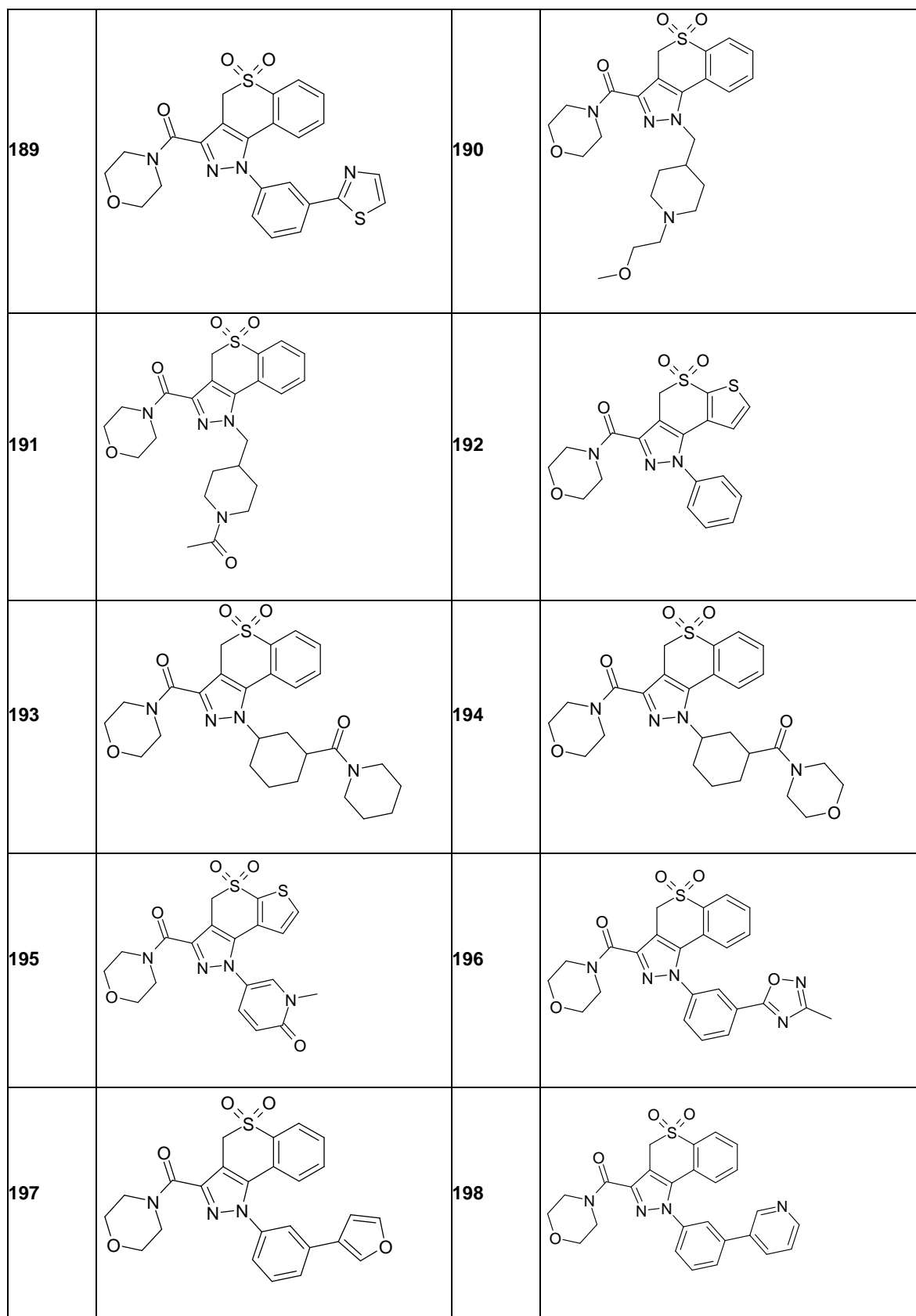
<p>141</p>		<p>142</p>	
<p>143</p>		<p>144</p>	
<p>145</p>		<p>146</p>	
<p>147</p>		<p>148</p>	

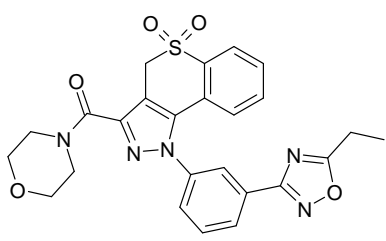
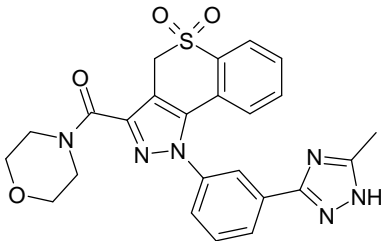
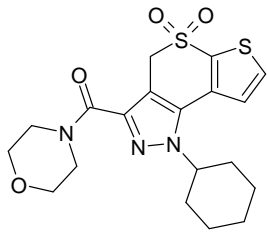
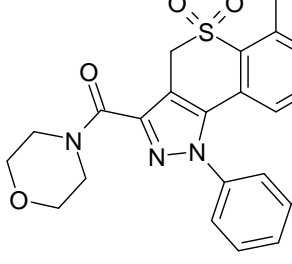
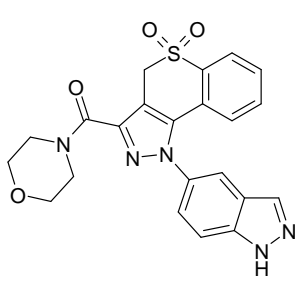
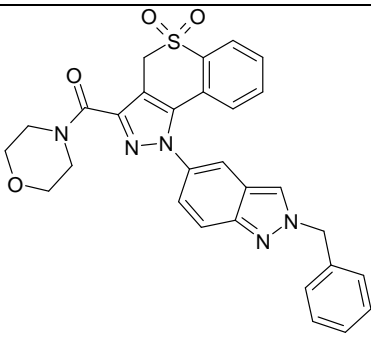
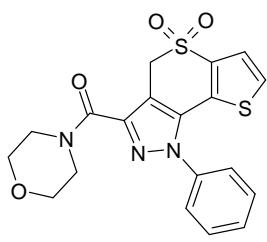
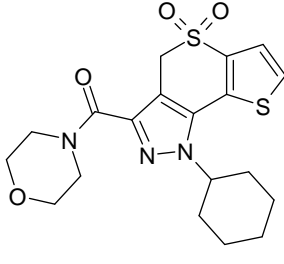
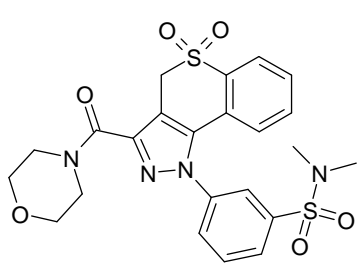
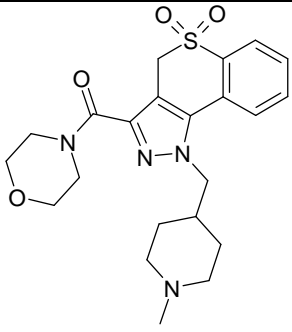
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

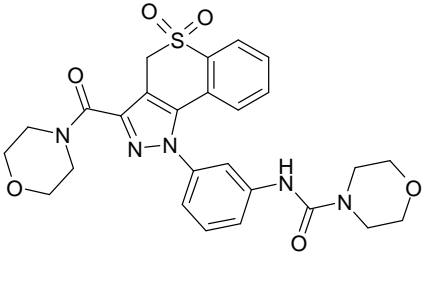
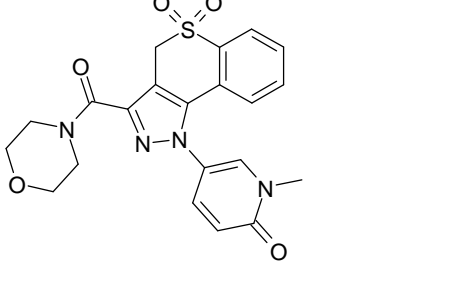
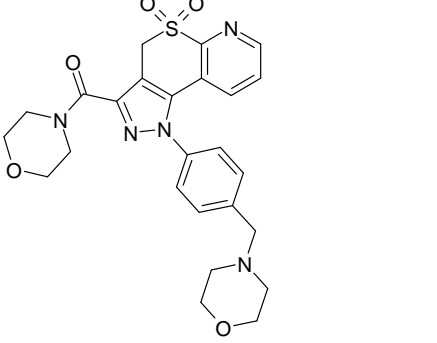
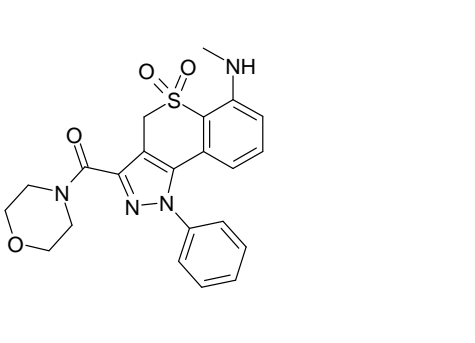
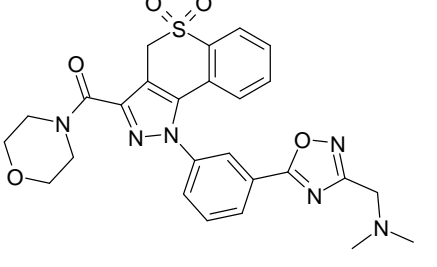
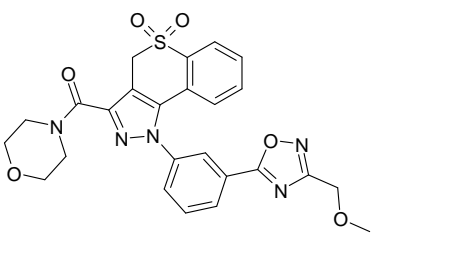
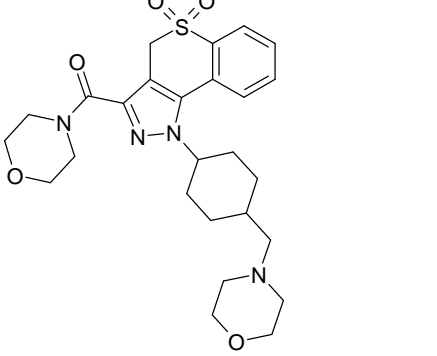
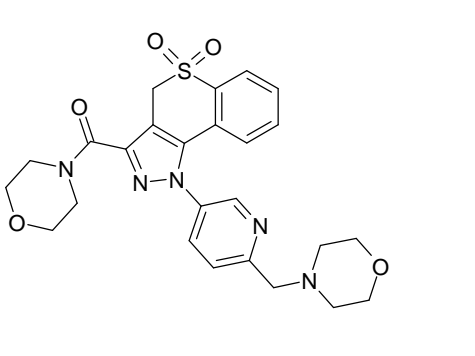
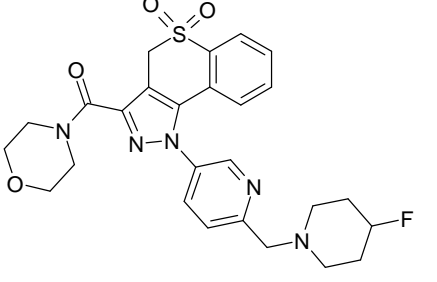
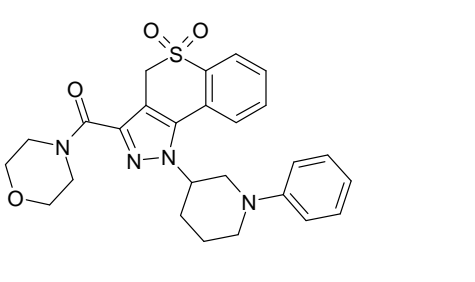


169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

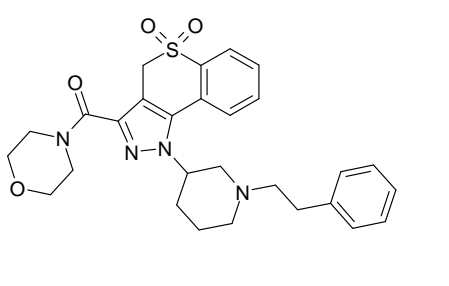
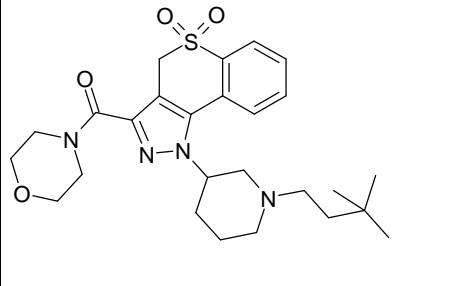
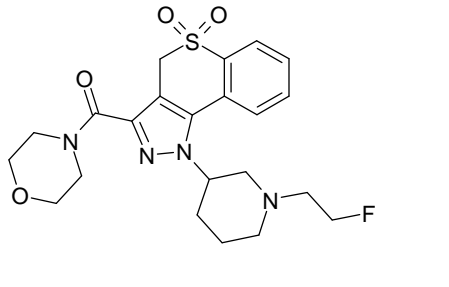
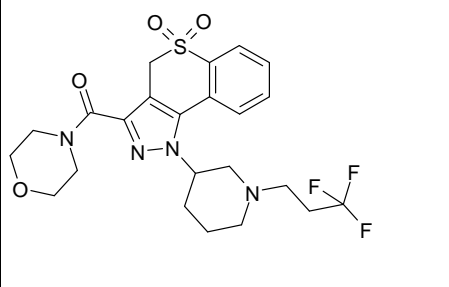
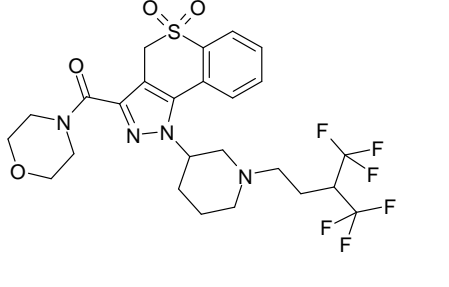
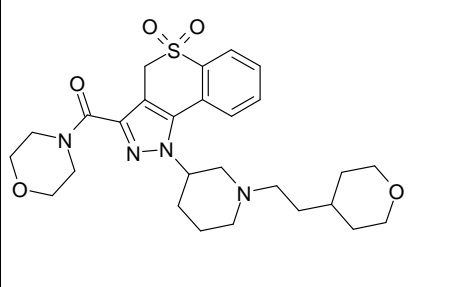
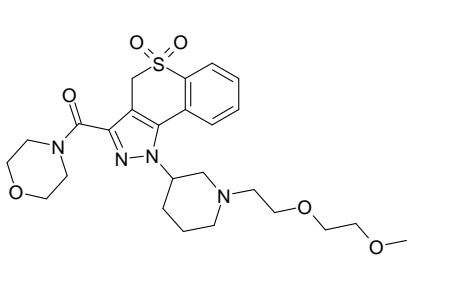
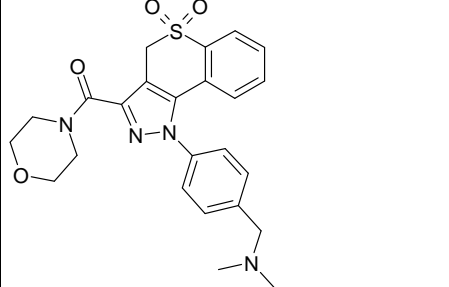
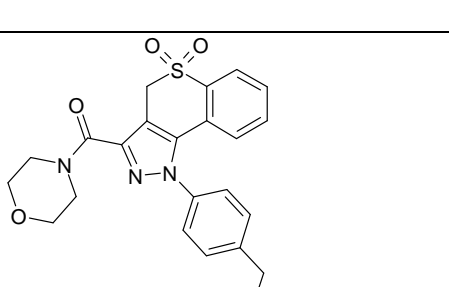
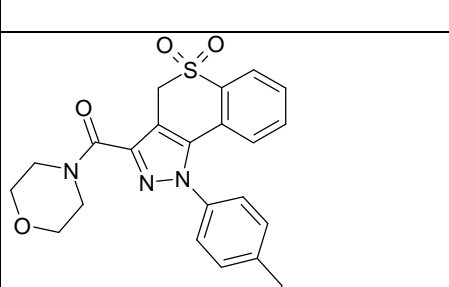


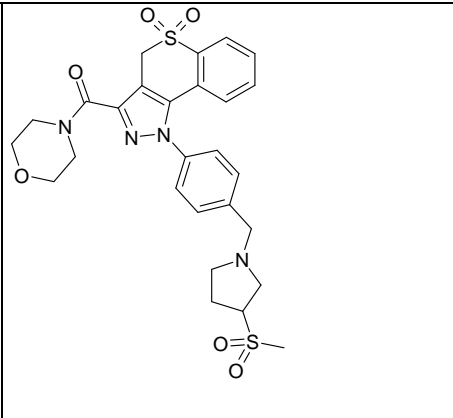
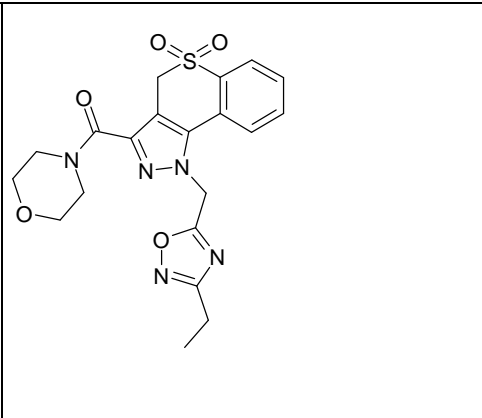
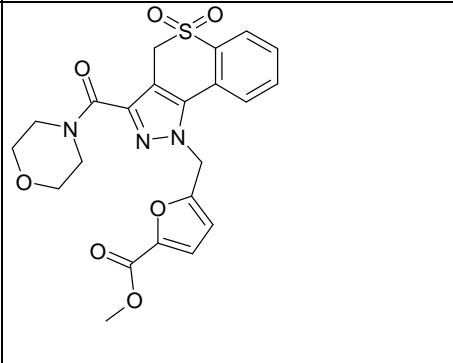
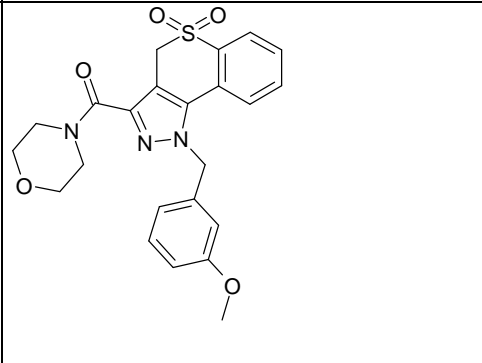
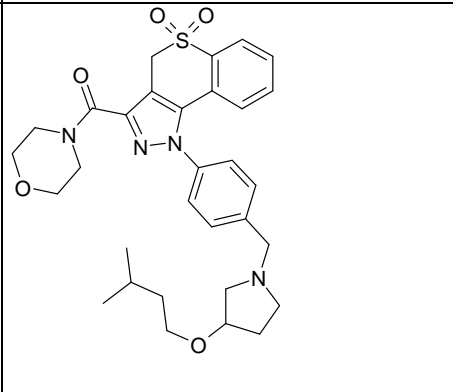
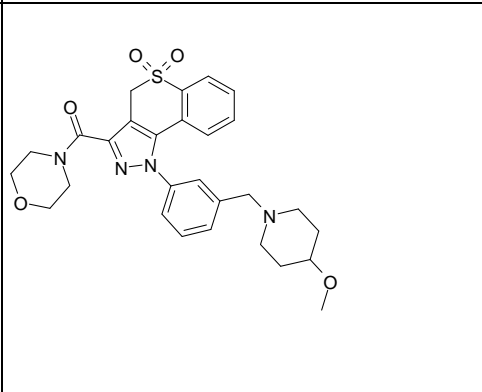
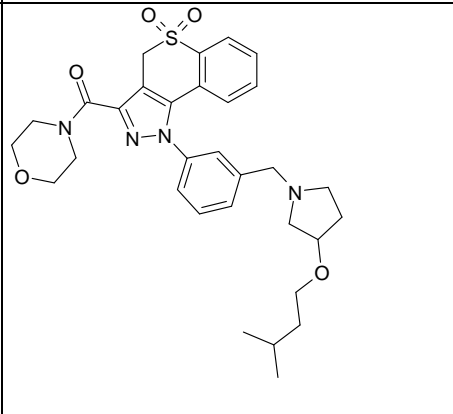
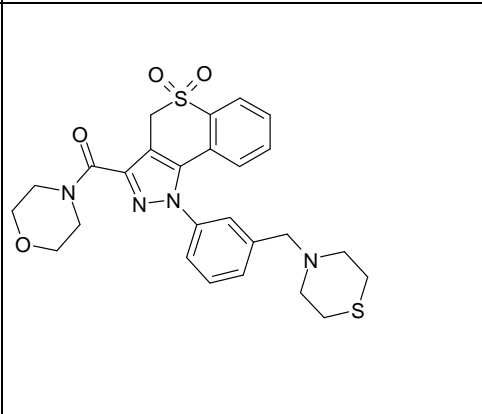


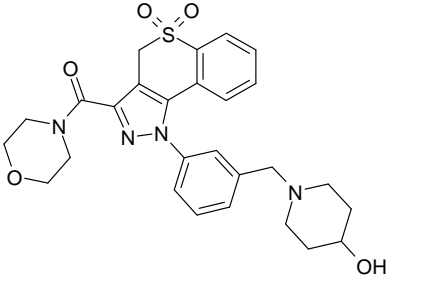
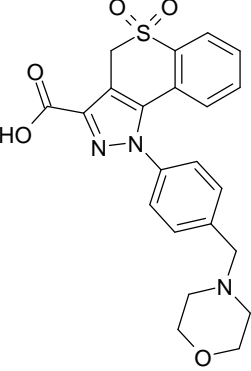
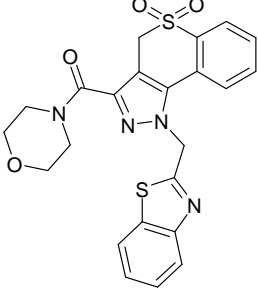
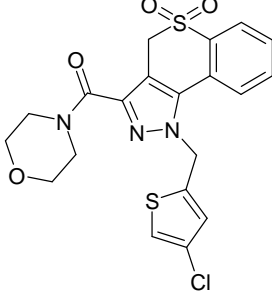
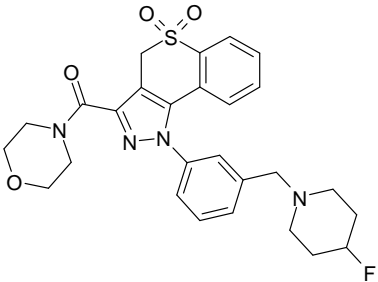
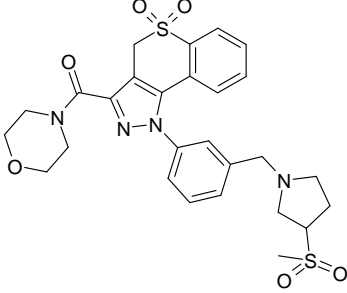
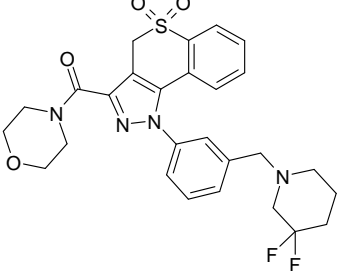
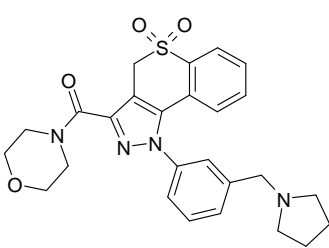
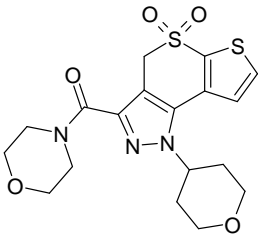
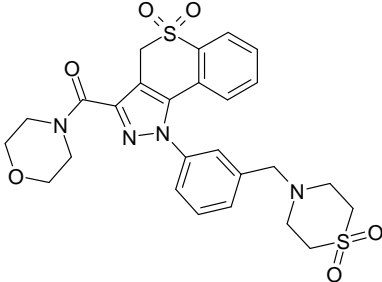
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

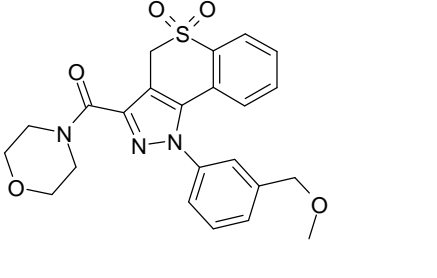
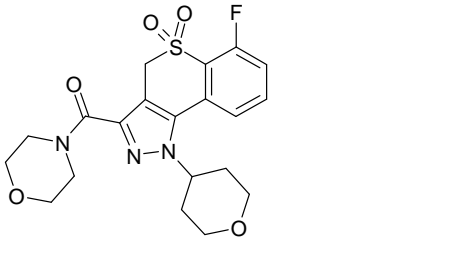
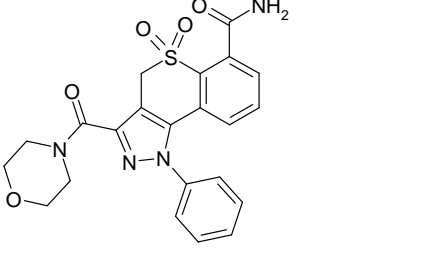
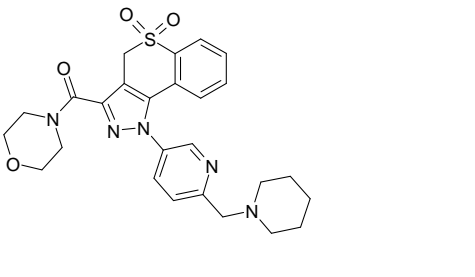
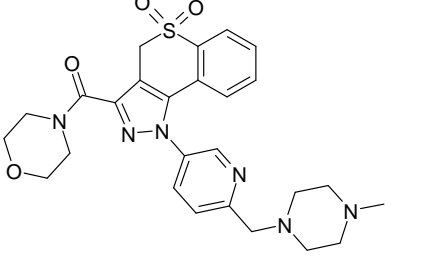
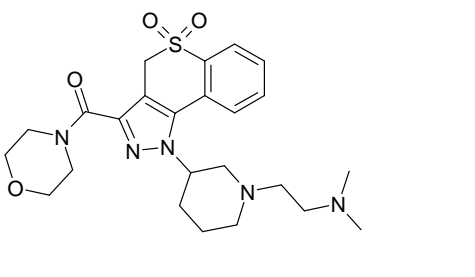
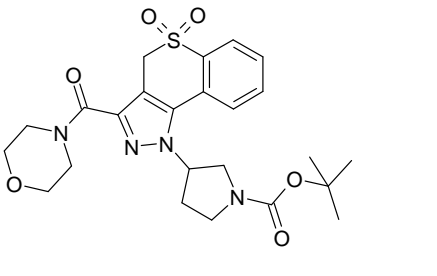
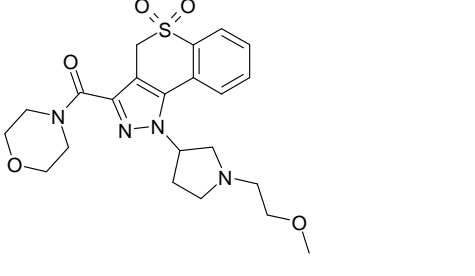
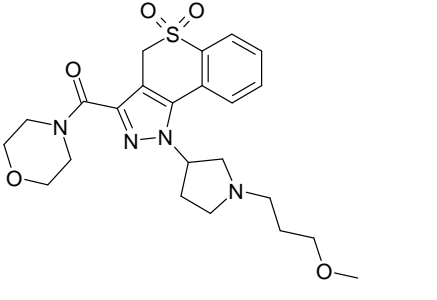
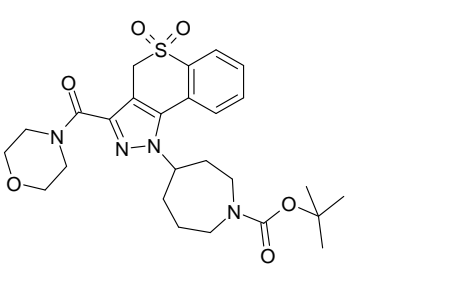
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

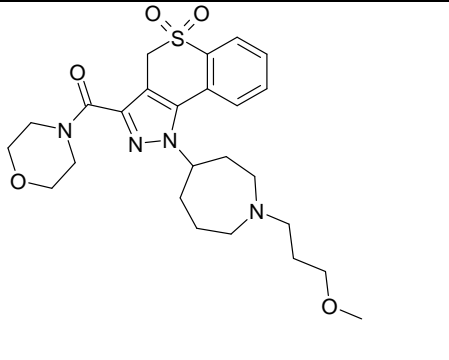
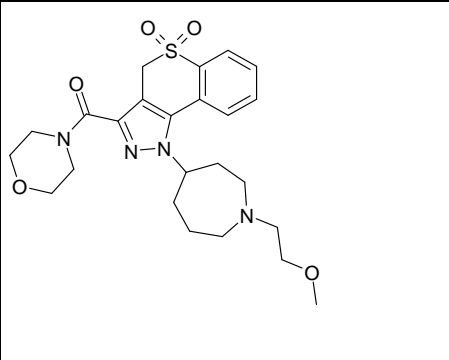
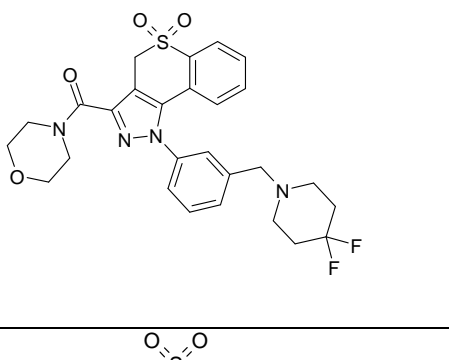
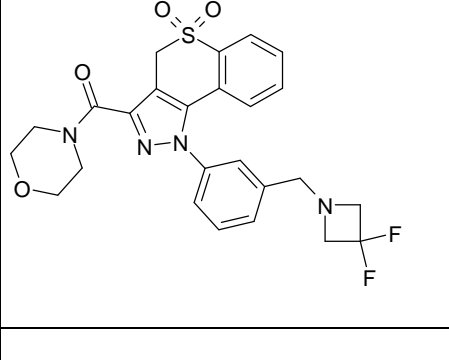
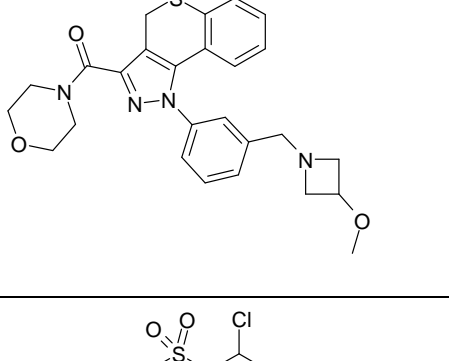
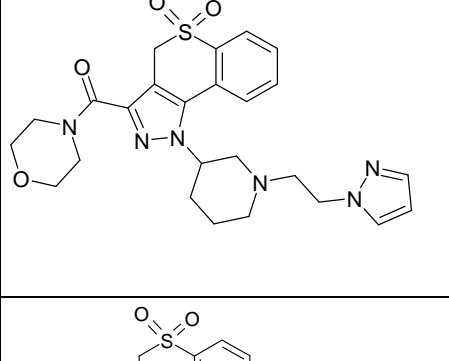
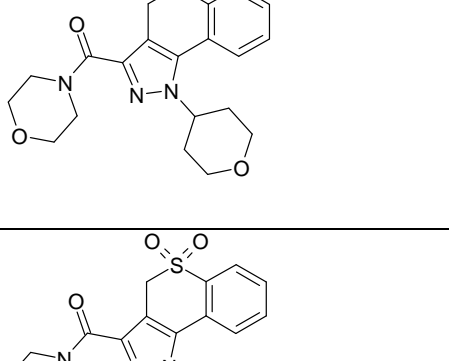
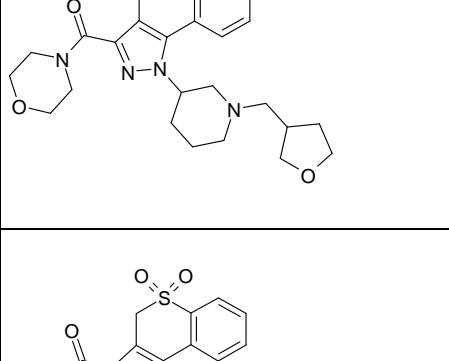
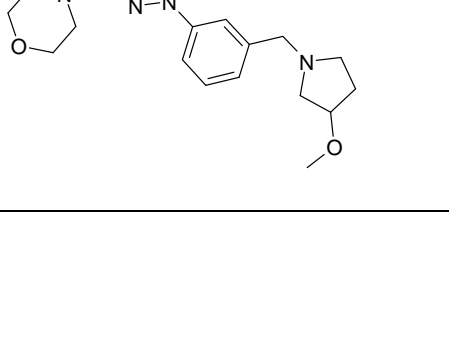
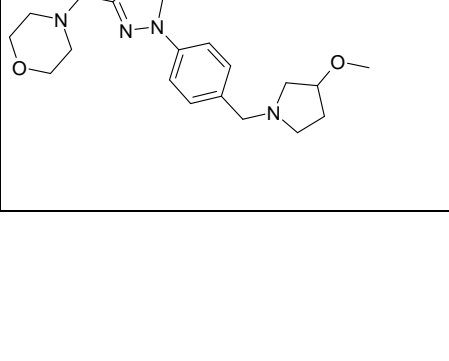


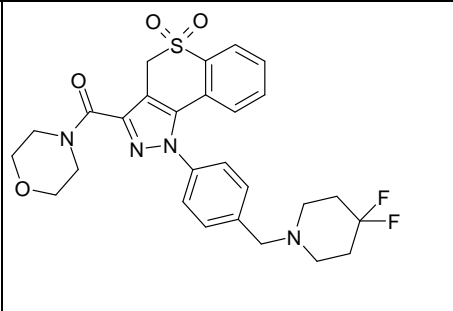
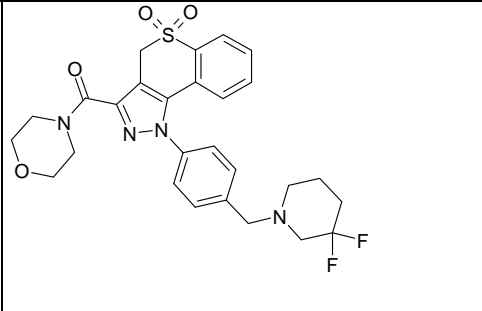
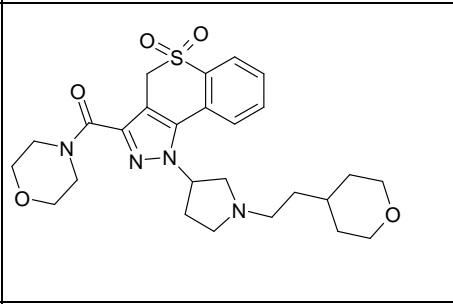
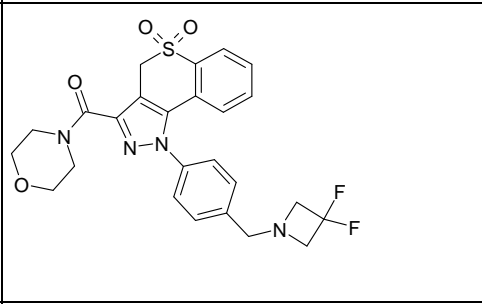
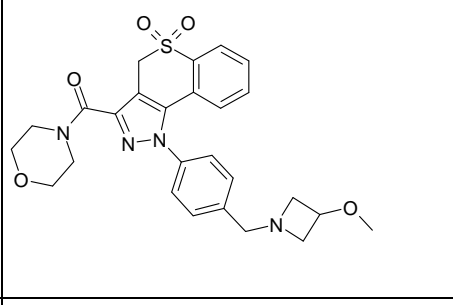
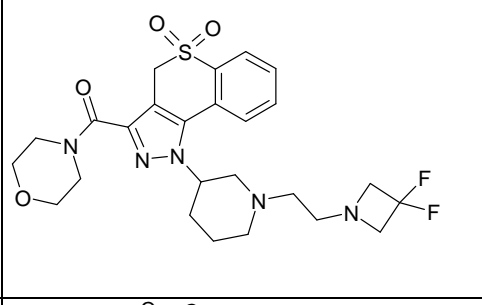
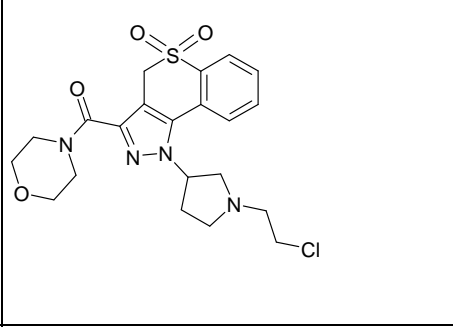
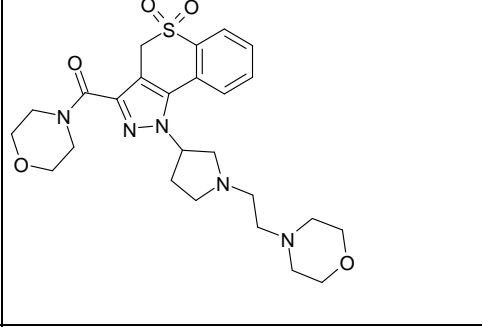
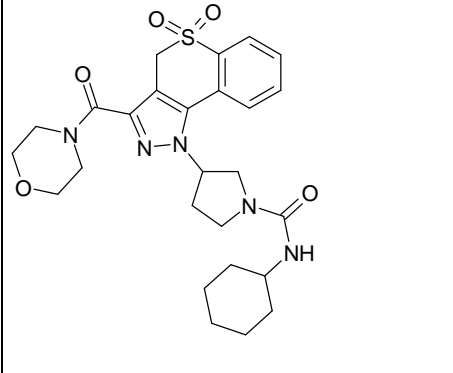
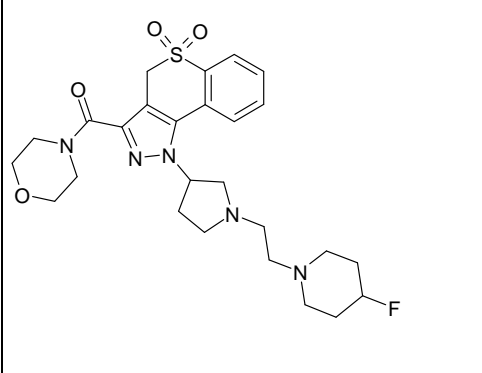
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

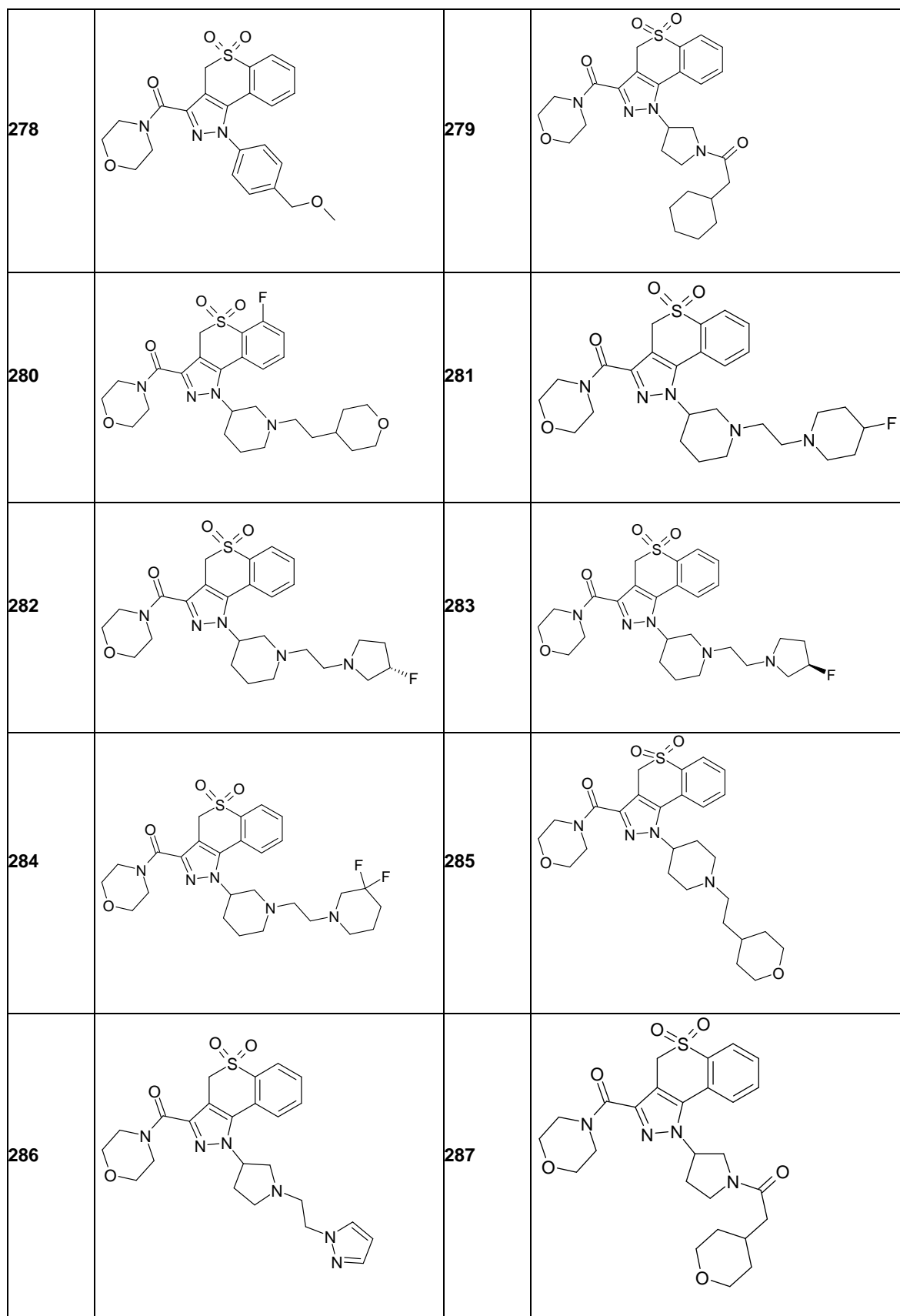
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

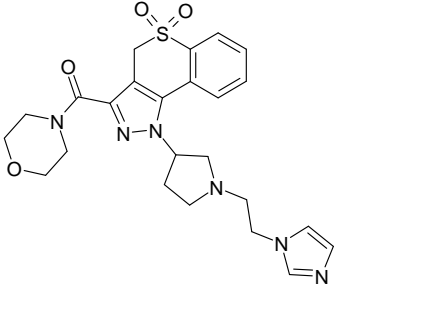
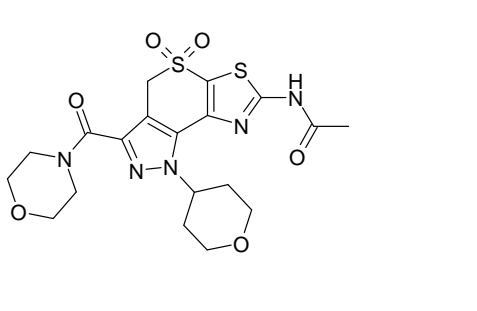
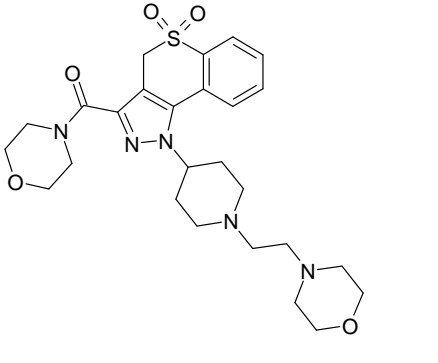
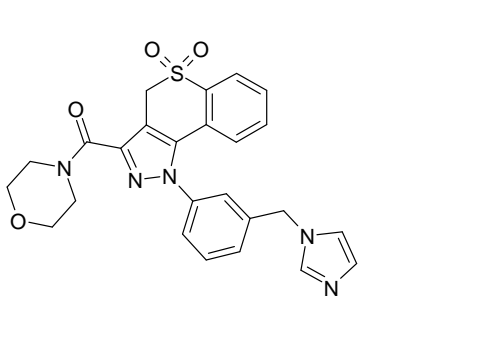
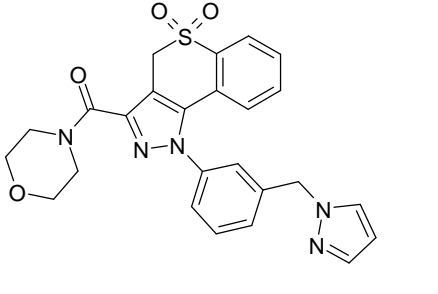
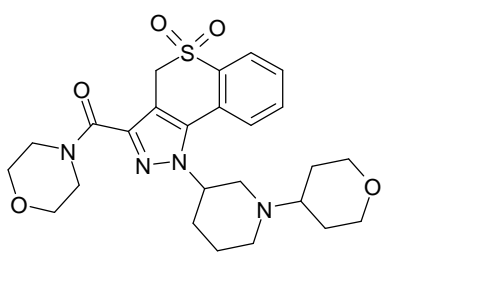
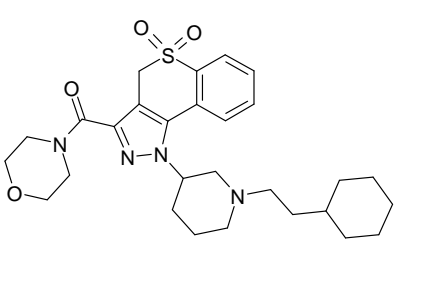
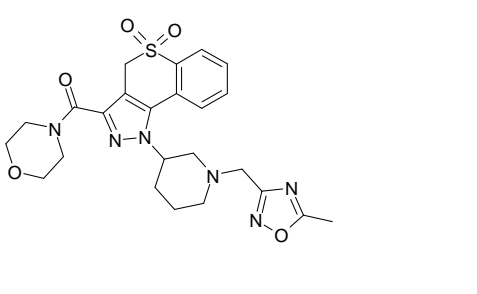
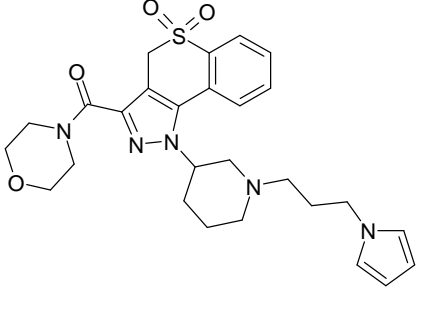
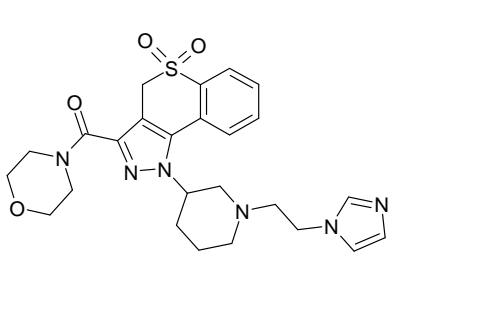
<p>237</p>		<p>238</p>	
<p>239</p>		<p>240</p>	
<p>242</p>		<p>243</p>	
<p>244</p>		<p>245</p>	
<p>246</p>		<p>247</p>	

248		249	
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	

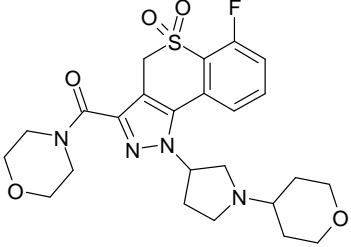
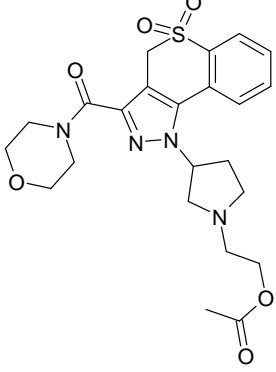
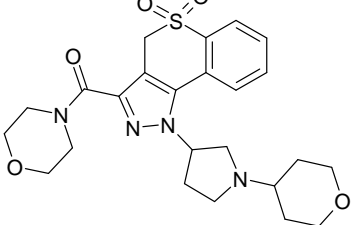
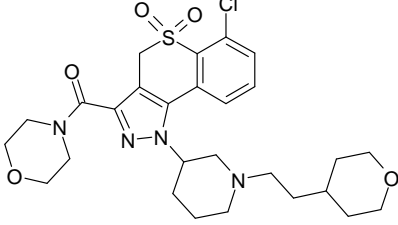
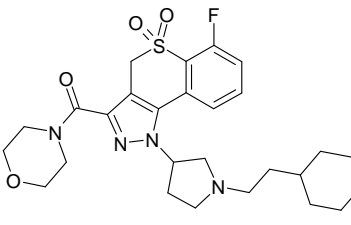
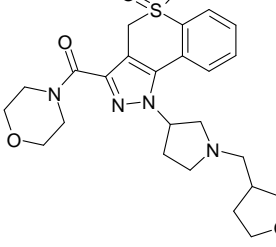
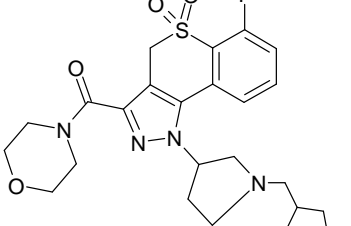
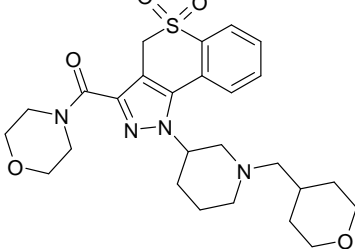
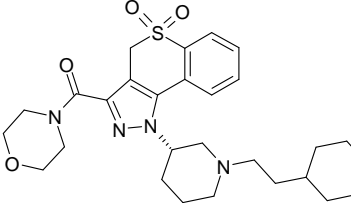
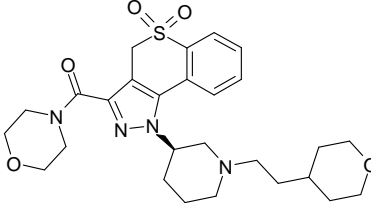
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	

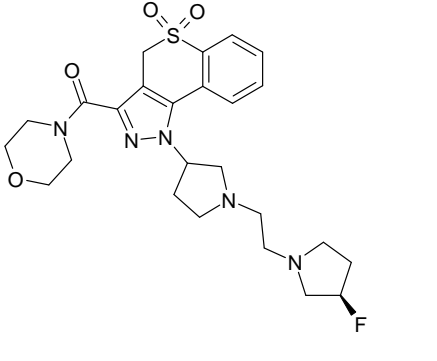
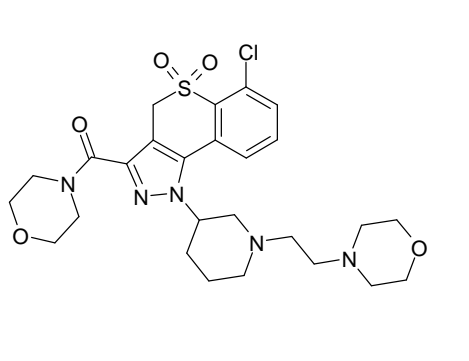
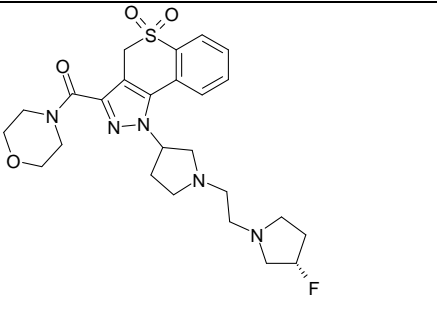
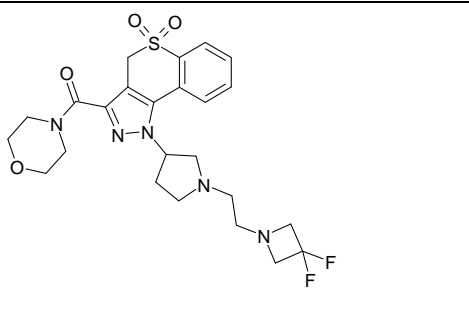
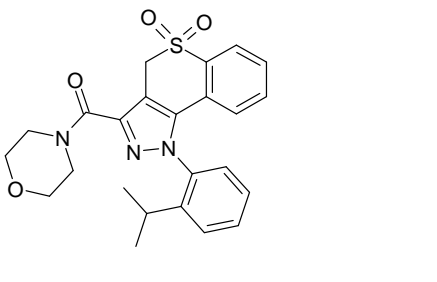
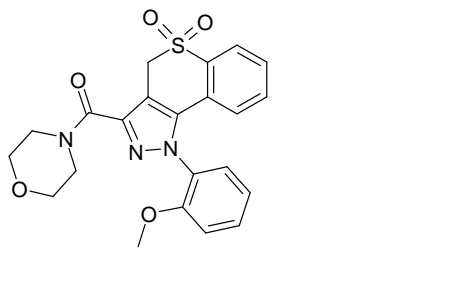
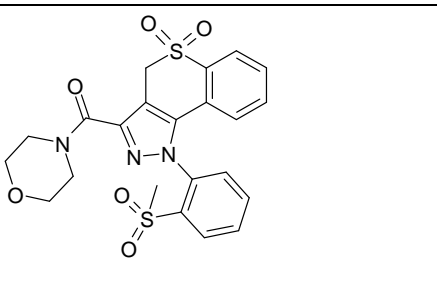
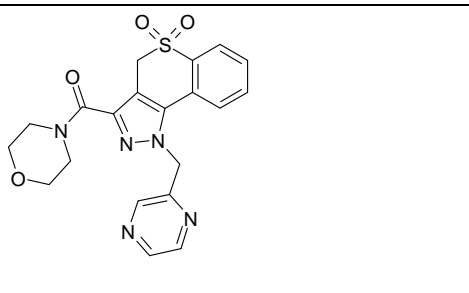
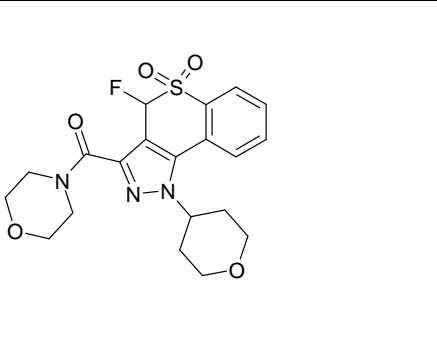
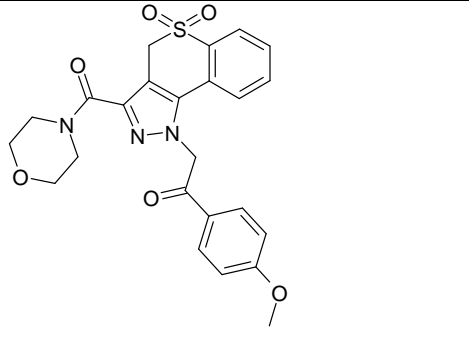
268		269	
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	

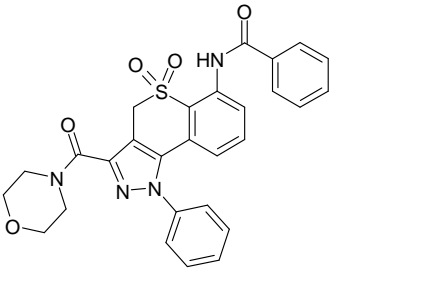
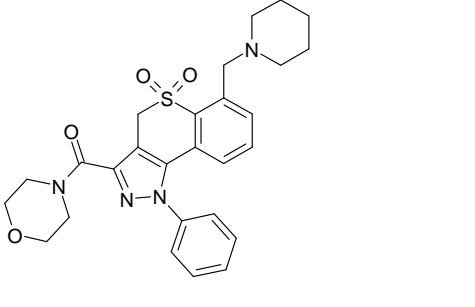
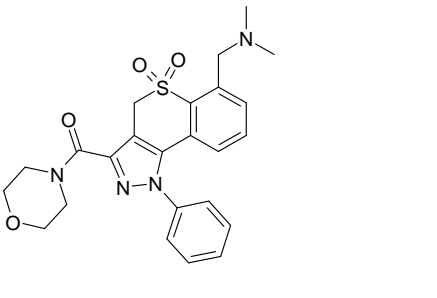
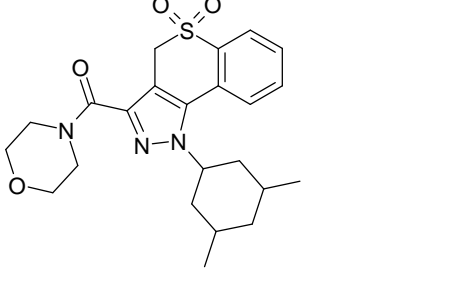
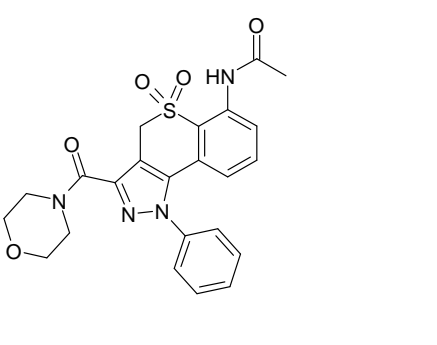
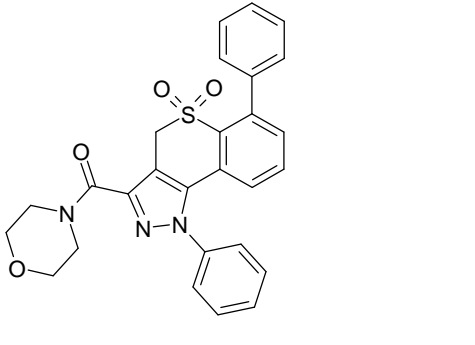
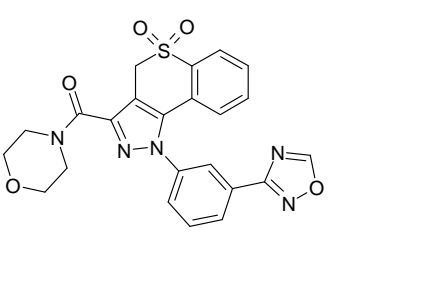
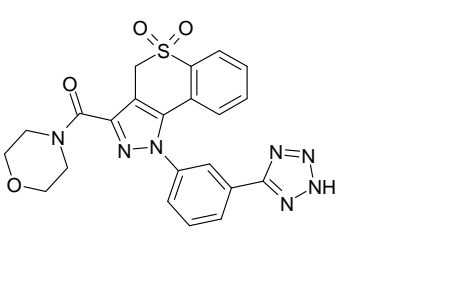
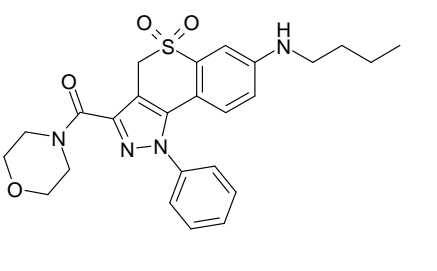
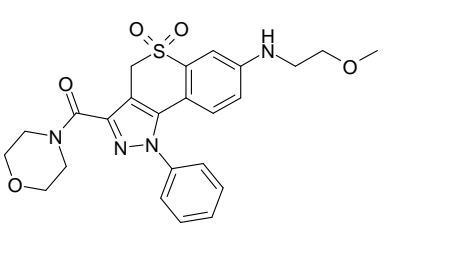


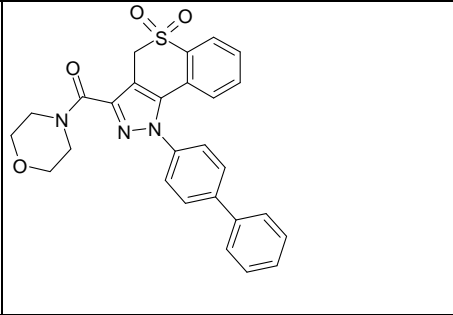
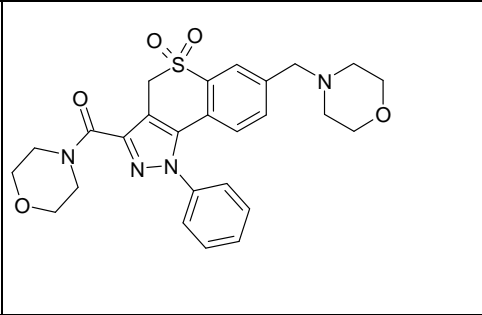
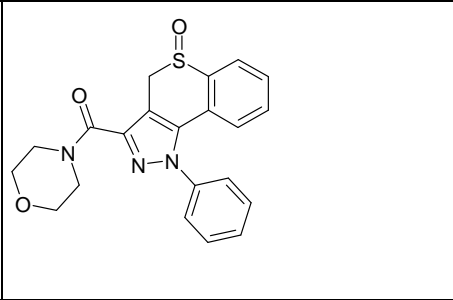
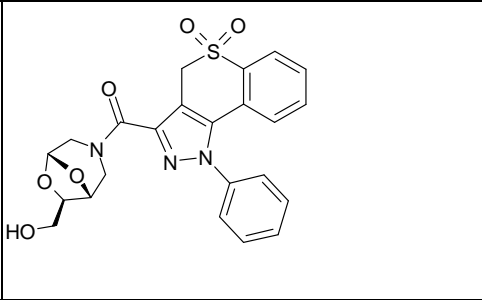
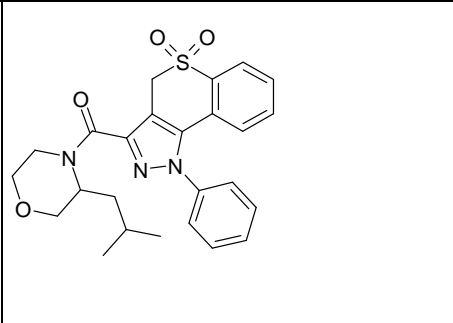
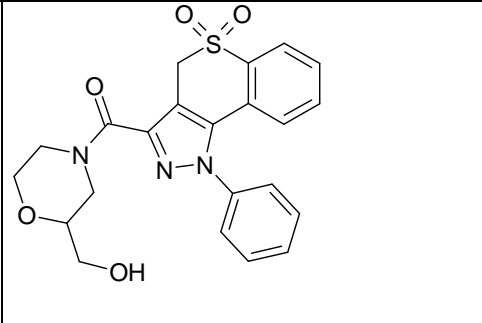
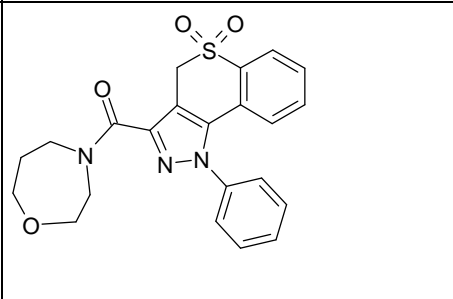
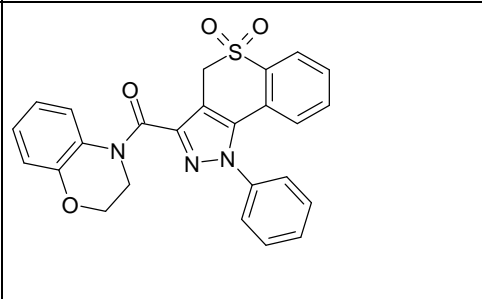
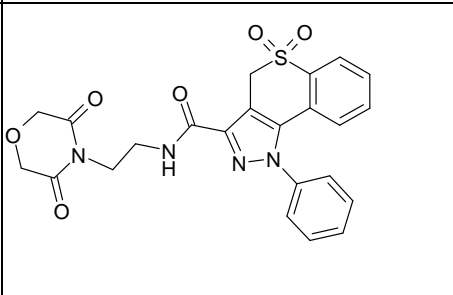
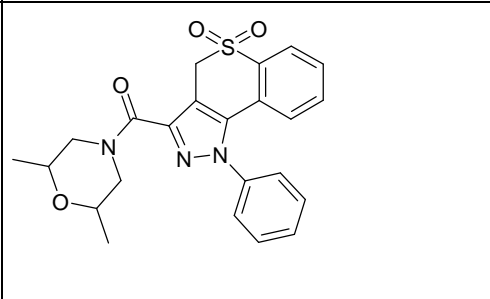
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	

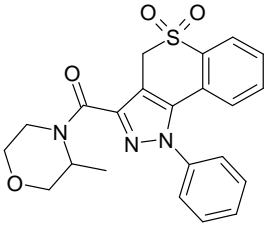
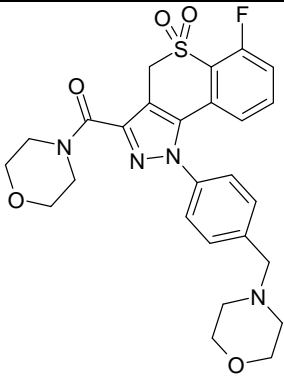
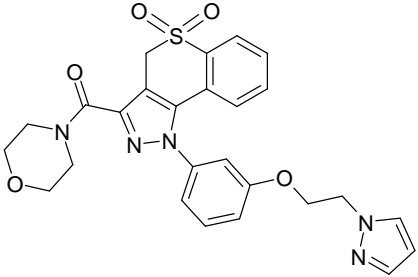
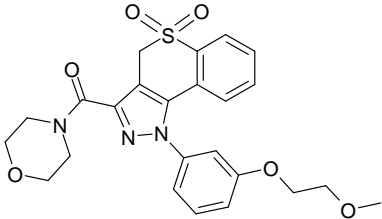
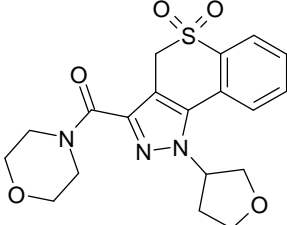
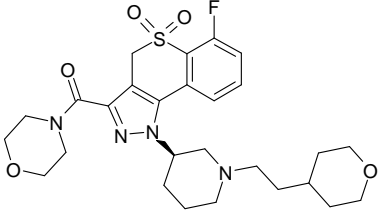
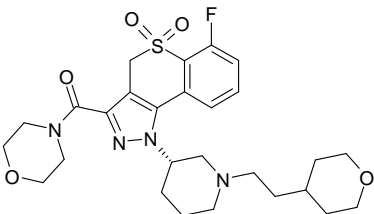
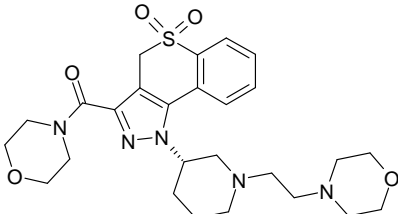
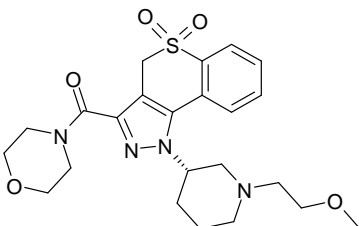
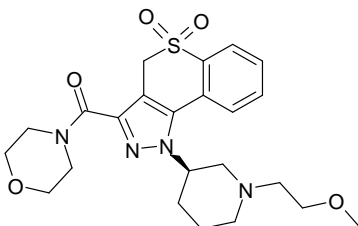


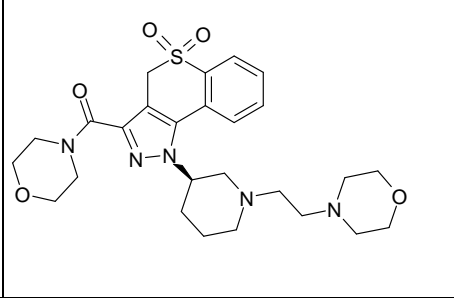
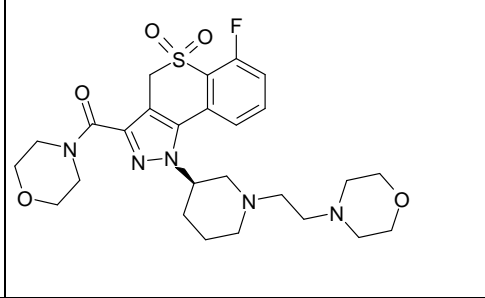
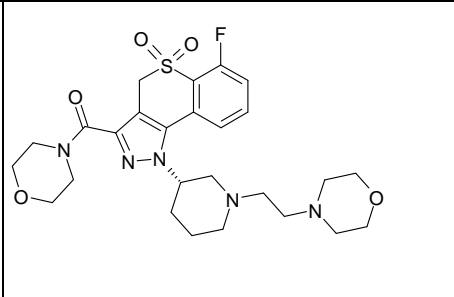
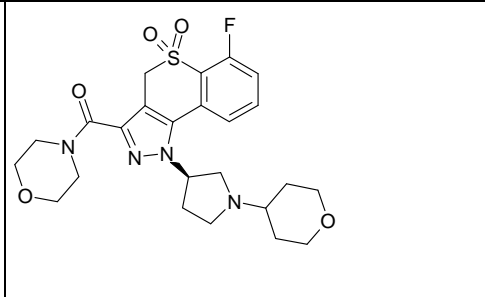
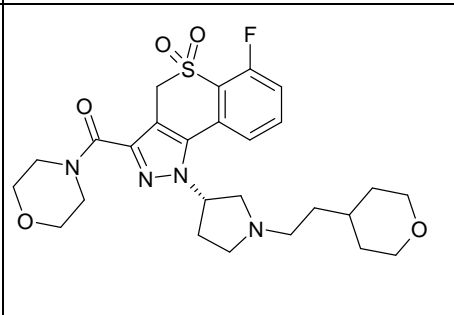
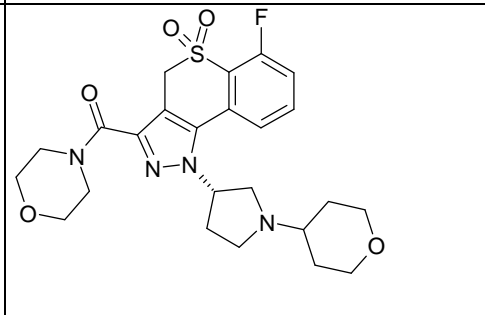
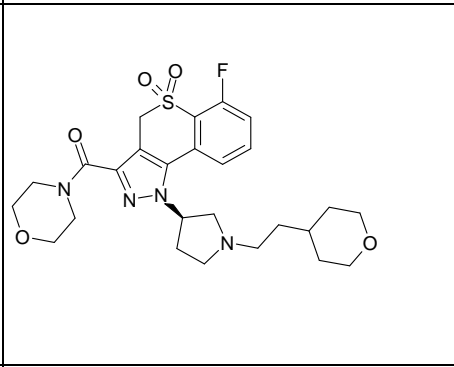
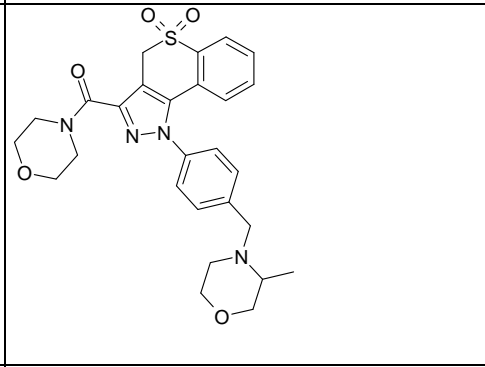
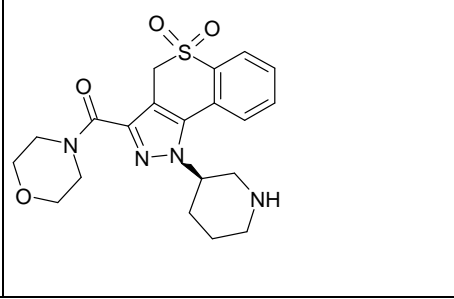
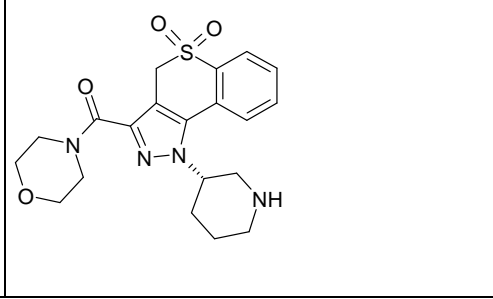
298		299	
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	

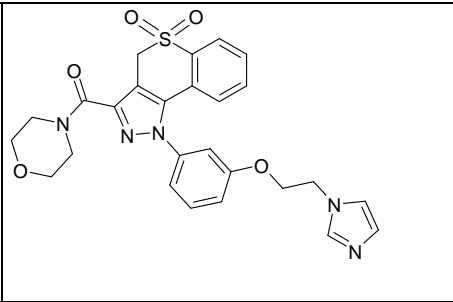
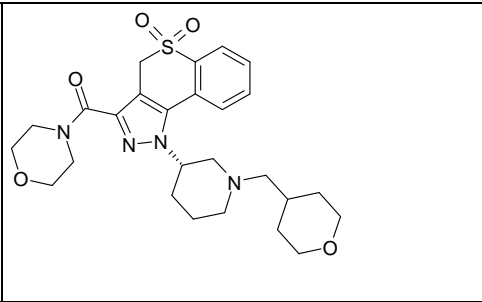
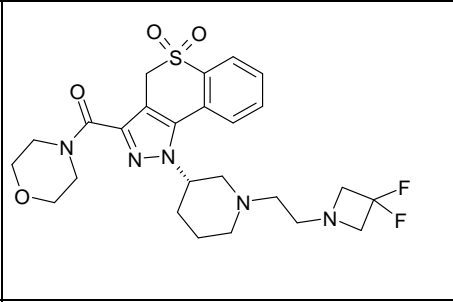
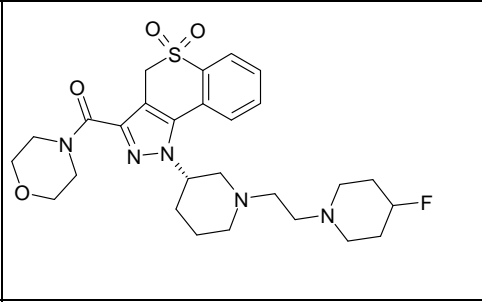
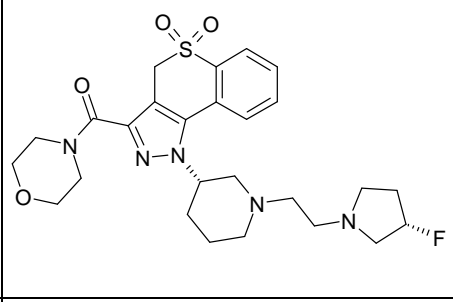
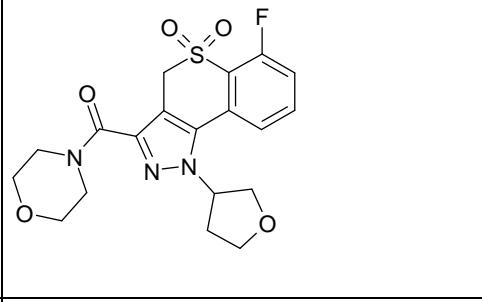
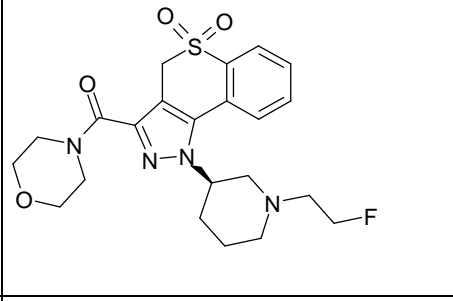
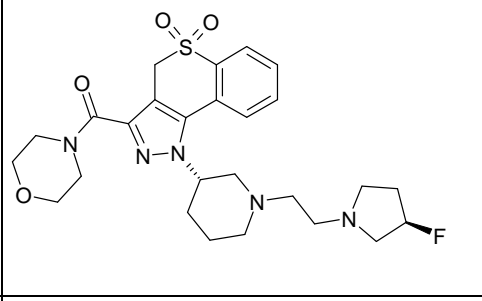
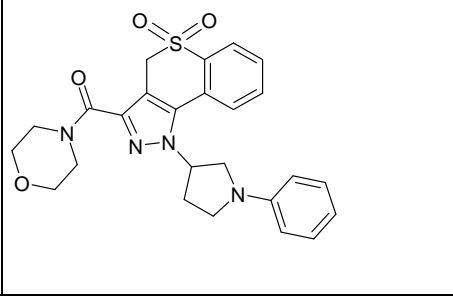
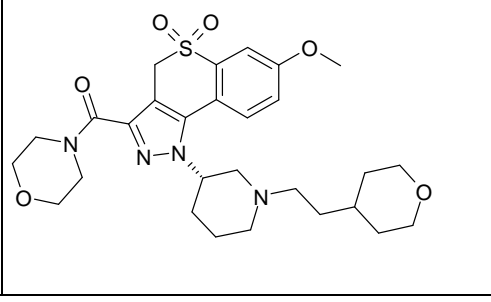
<p>308</p>		<p>309</p>	
<p>310</p>		<p>311</p>	
<p>312</p>		<p>313</p>	
<p>314</p>		<p>315</p>	
<p>316</p>		<p>317</p>	

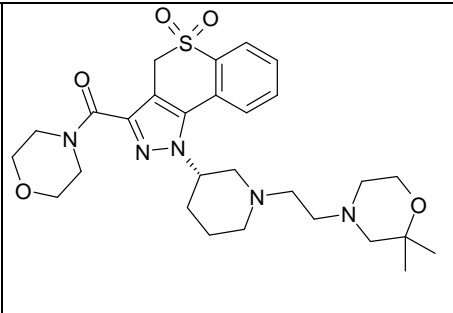
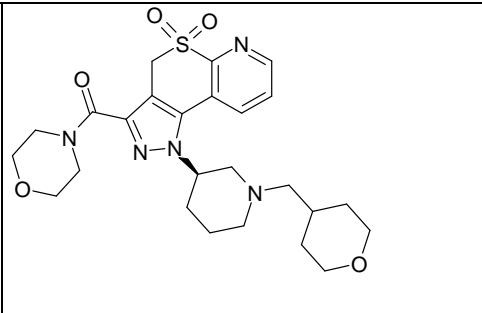
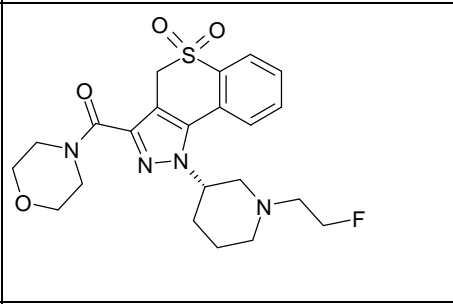
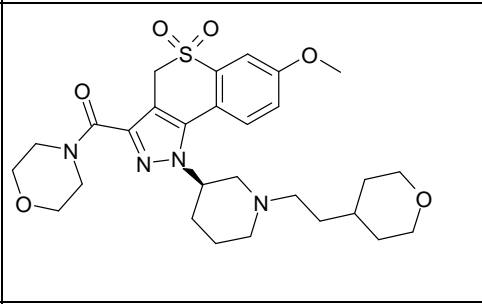
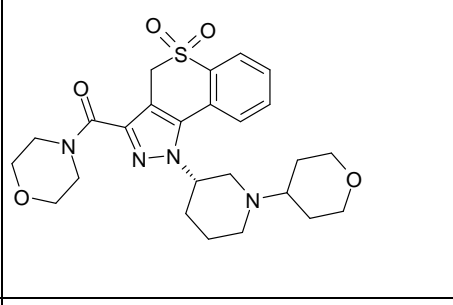
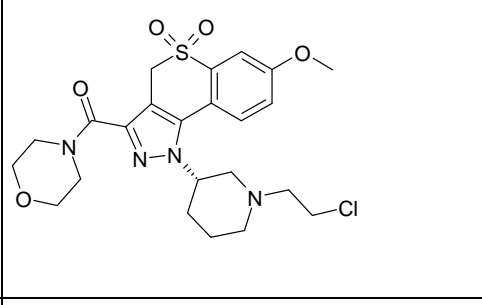
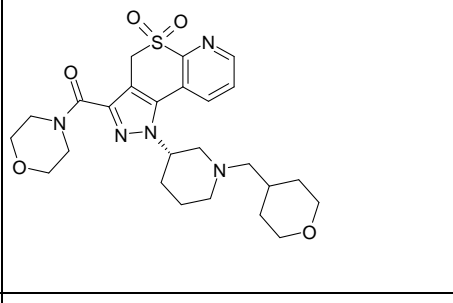
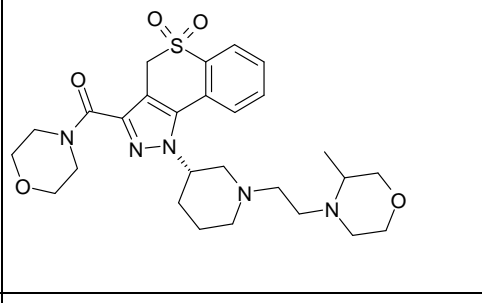
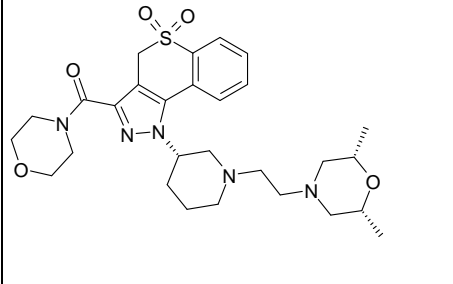
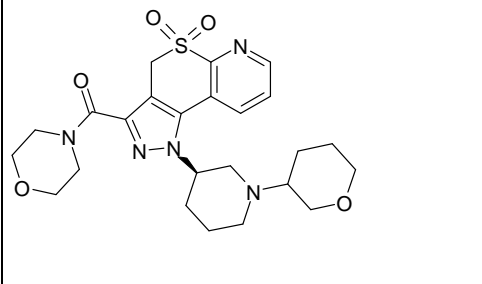
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	
326		327	

328		329	
330		331	
332		333	
334		335	
336		337	

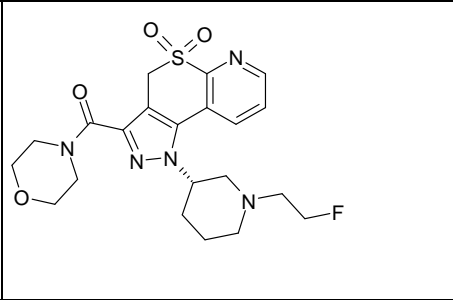
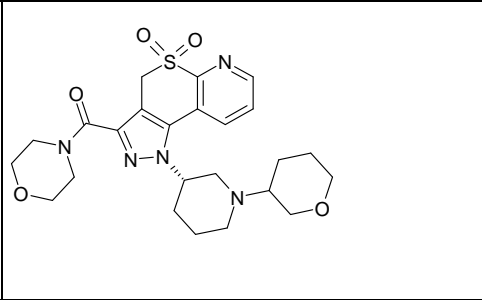
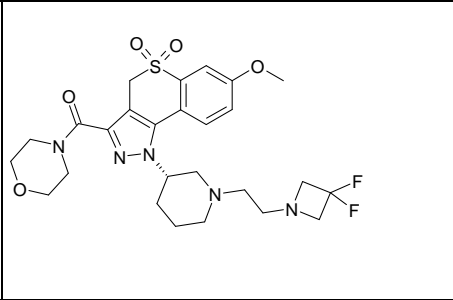
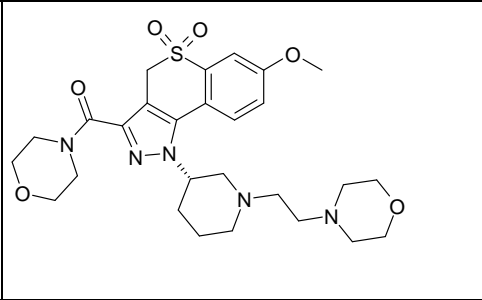
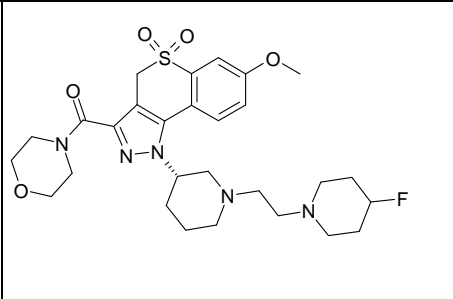
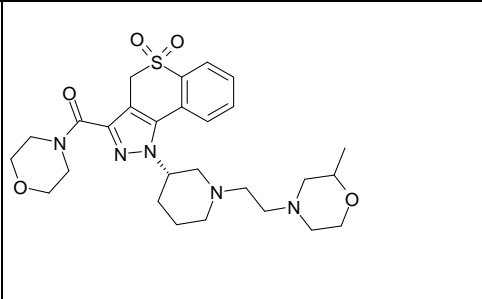
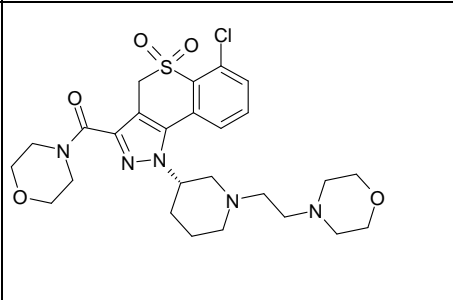
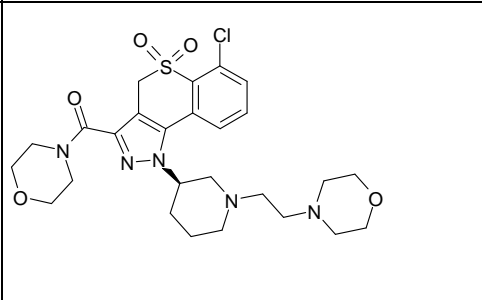
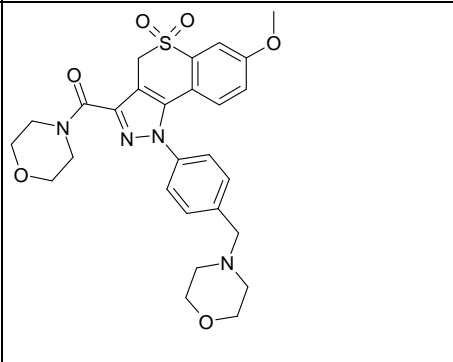
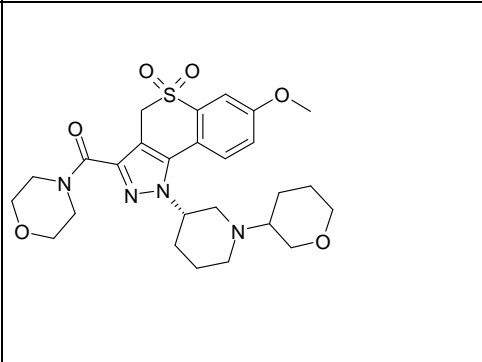
338		339	
340		341	
342		343	
344		345	
346		347	

348		349	
350		353	
354		355	
356		357	
358		359	

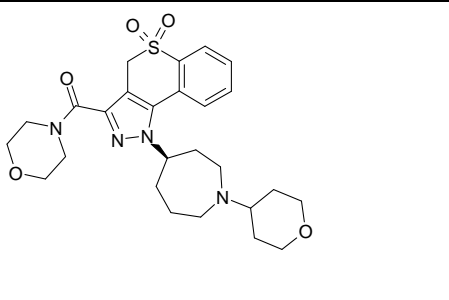
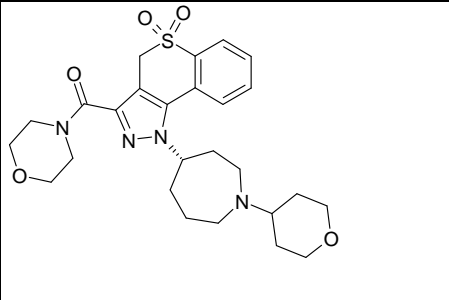
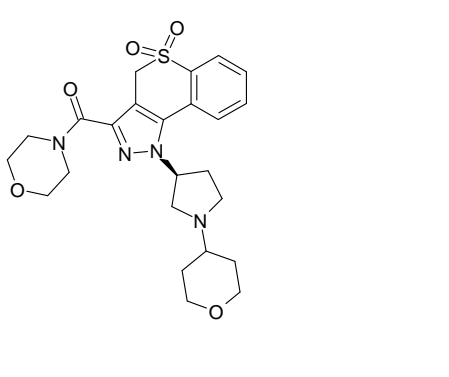
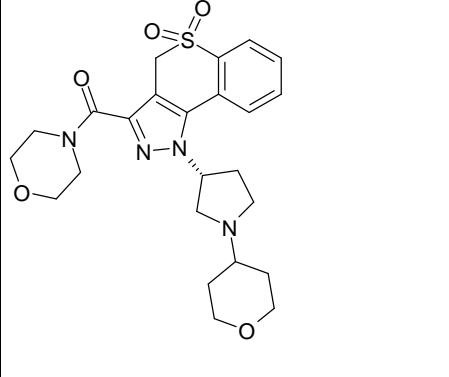
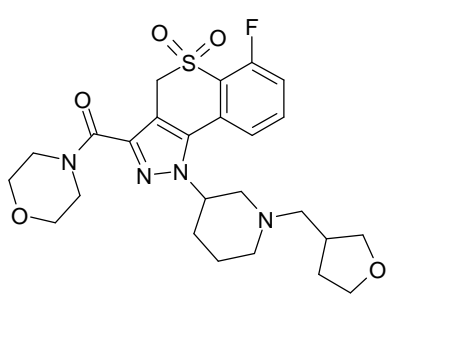
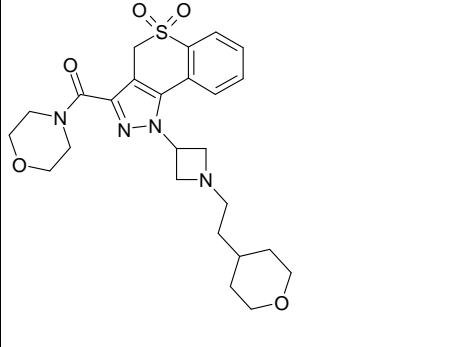
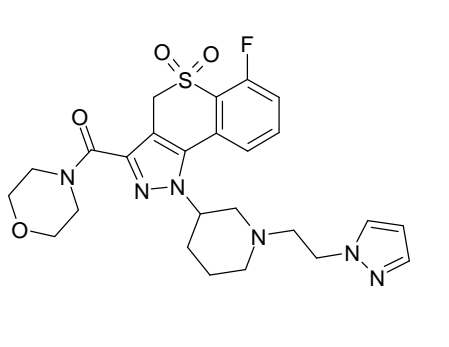
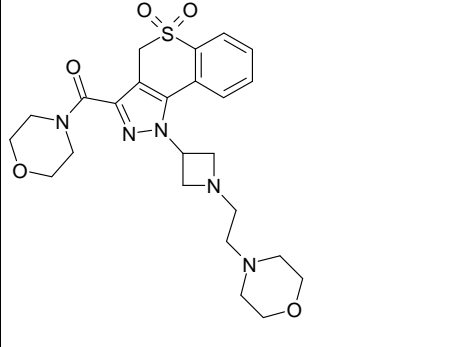
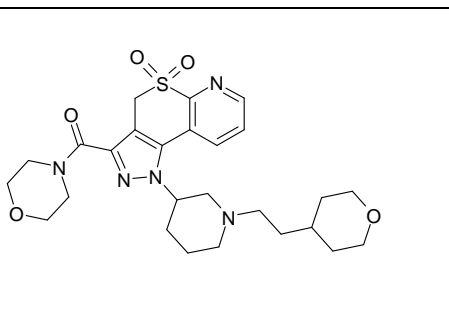
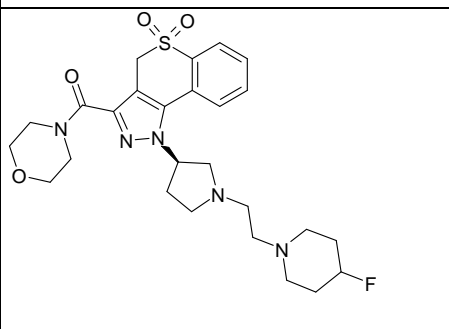
360		361	
362		363	
364		365	
366		367	
368		369	

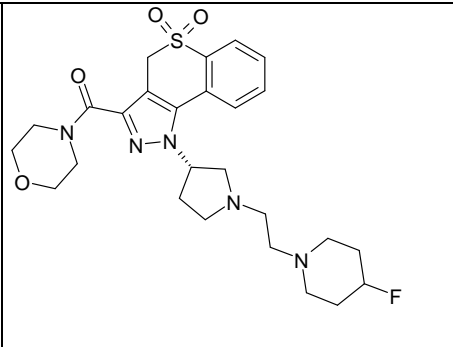
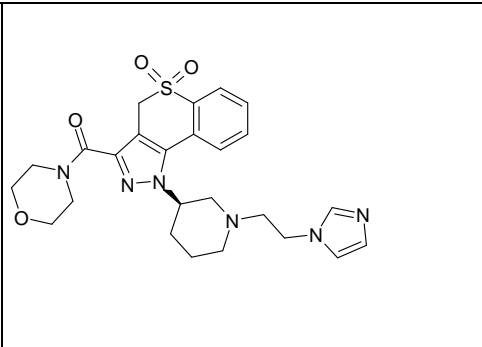
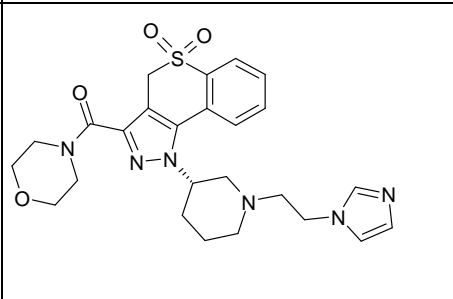
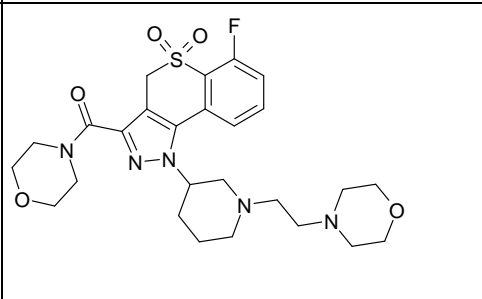
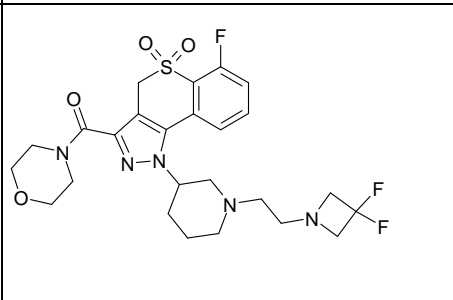
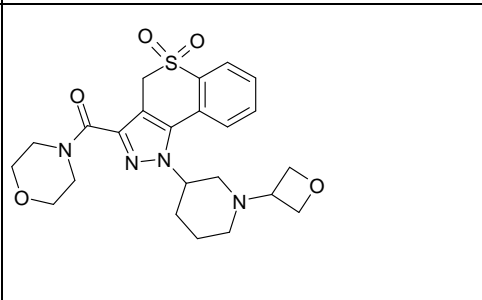
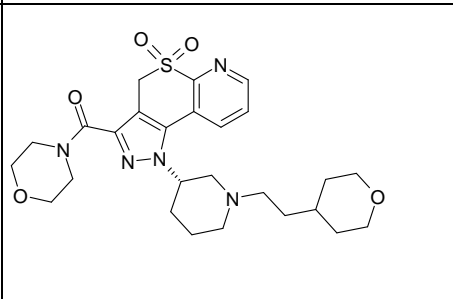
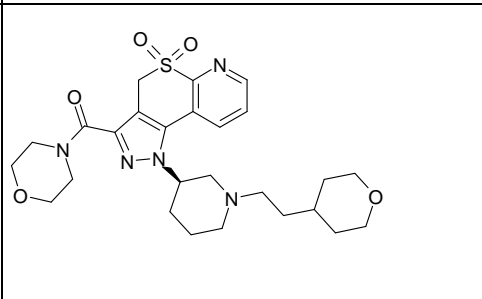
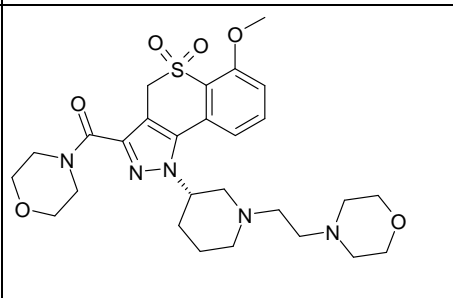
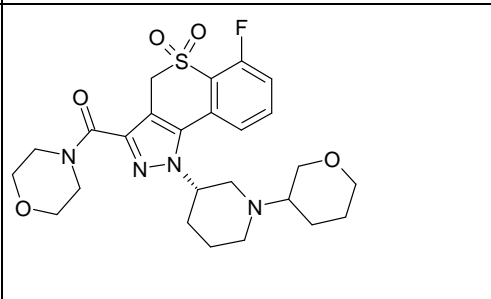
370		371	
372		373	
374		375	
376		377	
378		379	

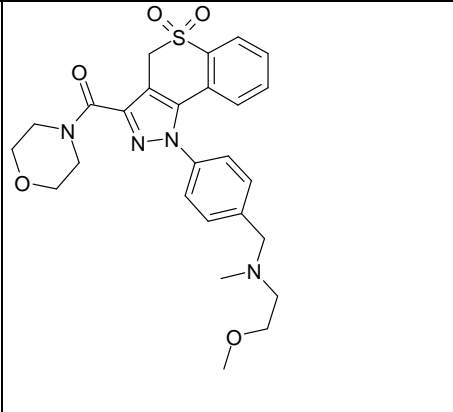
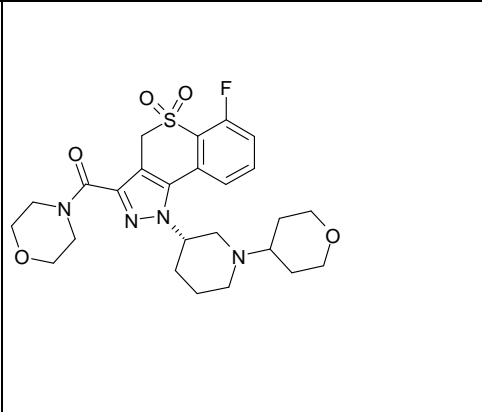
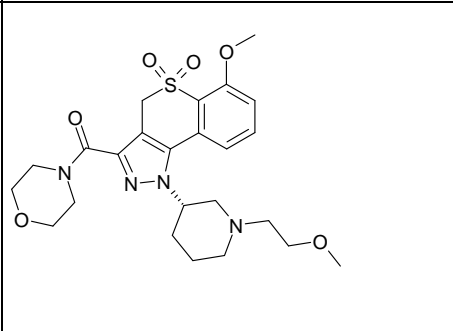
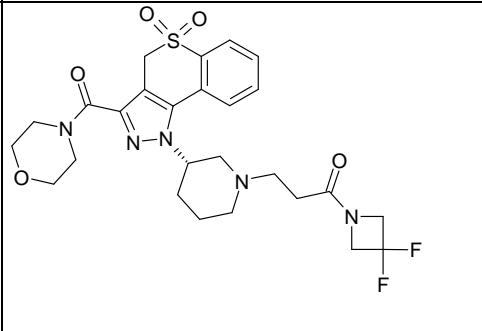
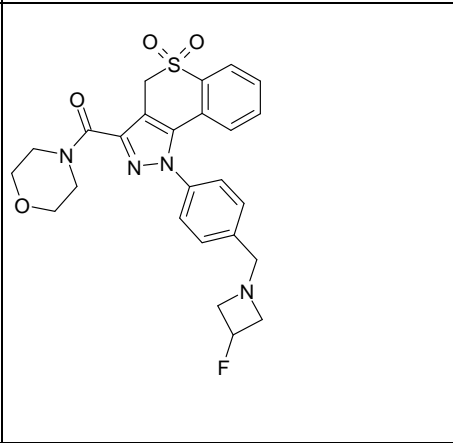
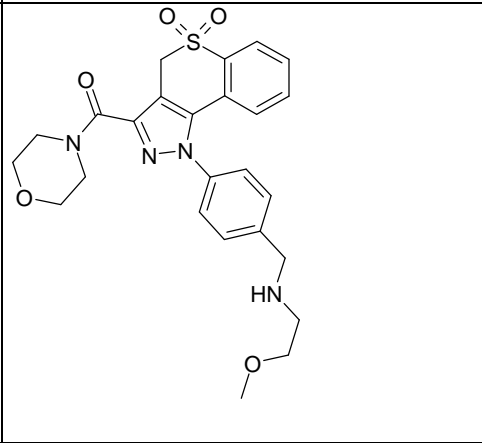
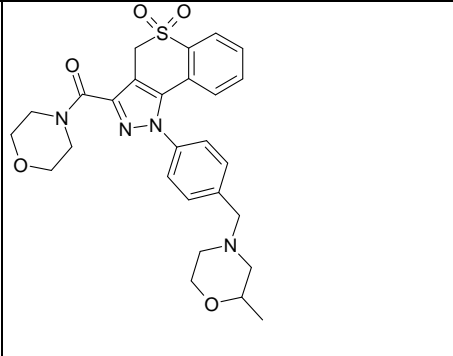
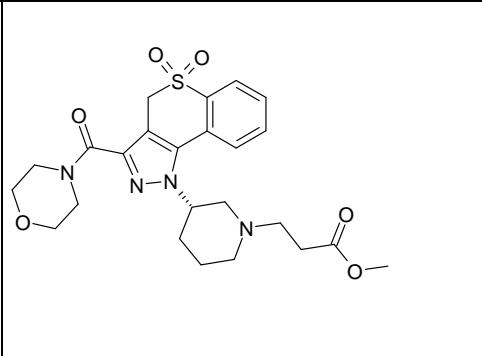


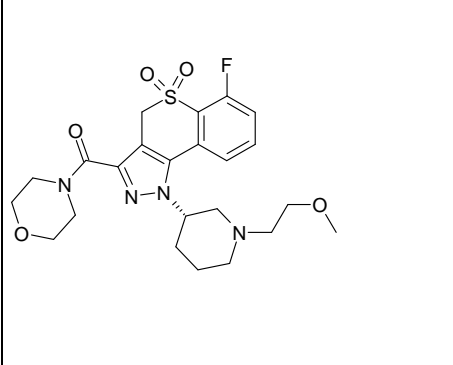
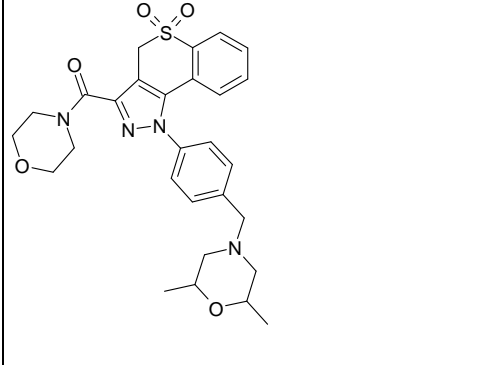
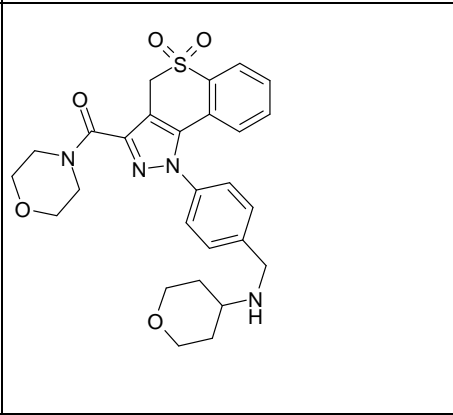
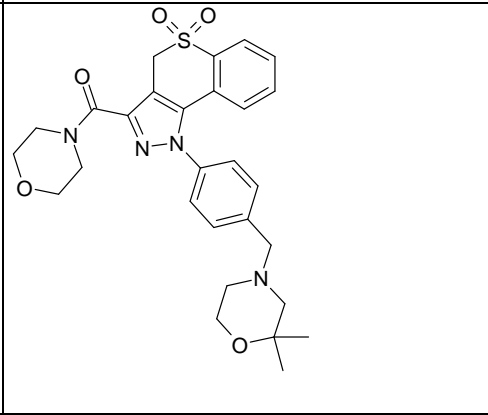
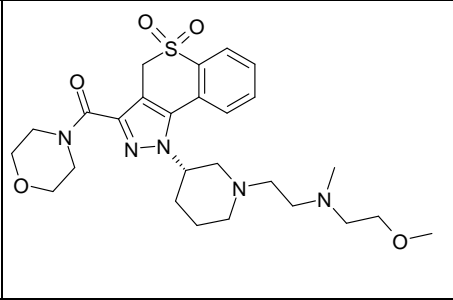
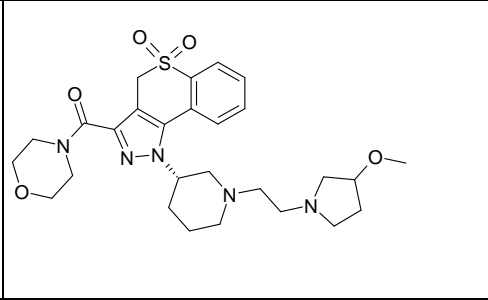
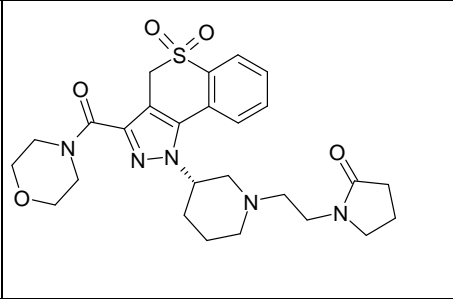
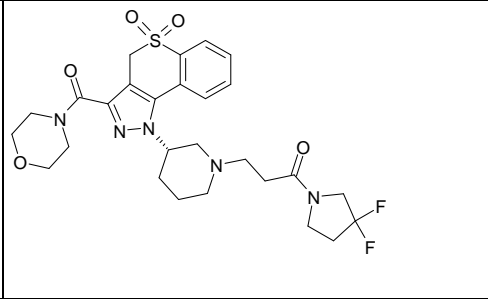
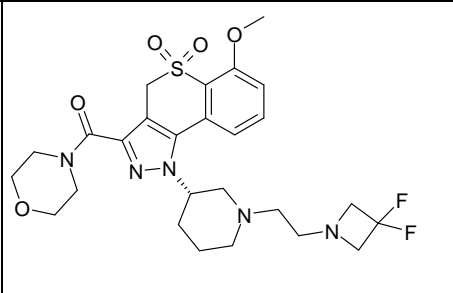
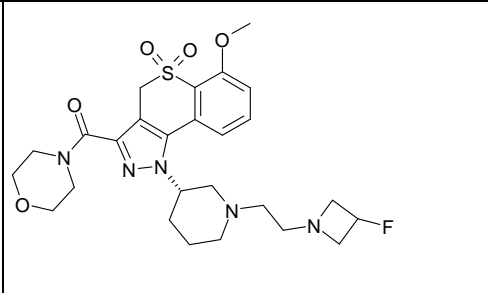
<p>380</p>		<p>381</p>	
<p>382</p>		<p>383</p>	
<p>384</p>		<p>385</p>	
<p>386</p>		<p>387</p>	
<p>388</p>		<p>389</p>	

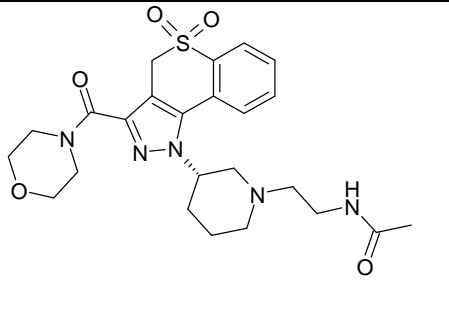
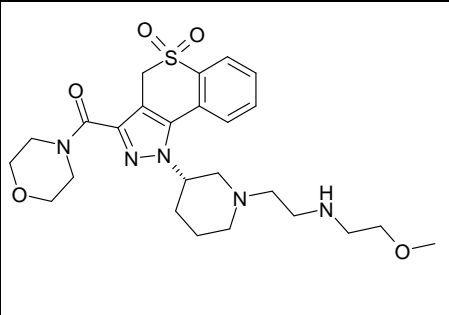
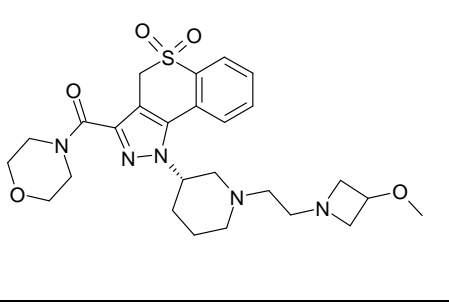
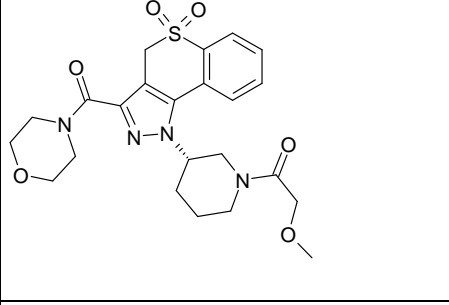
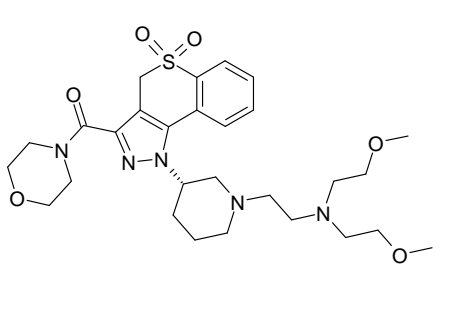
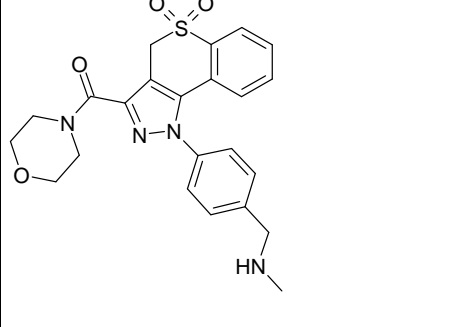
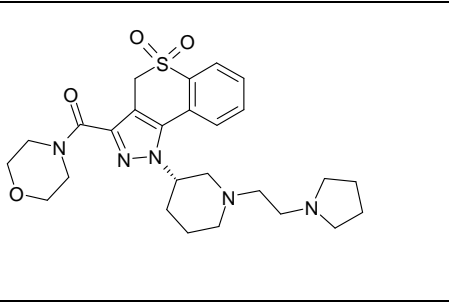
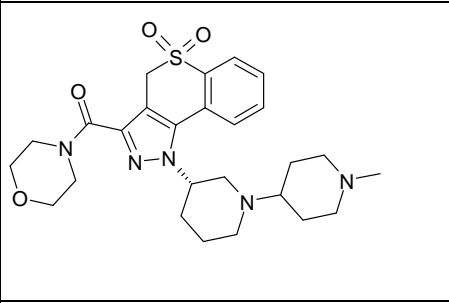
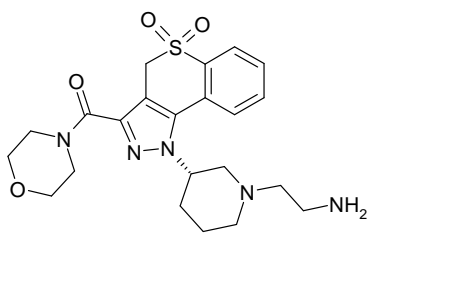
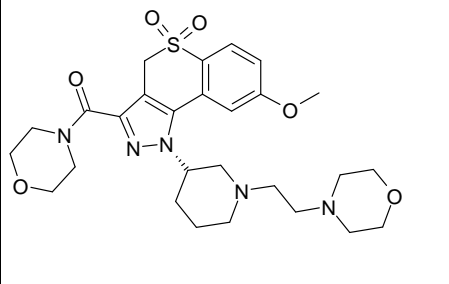
<p>390</p>		<p>391</p>	
<p>392</p>		<p>393</p>	
<p>394</p>		<p>395</p>	
<p>396</p>		<p>397</p>	
<p>398</p>		<p>399</p>	

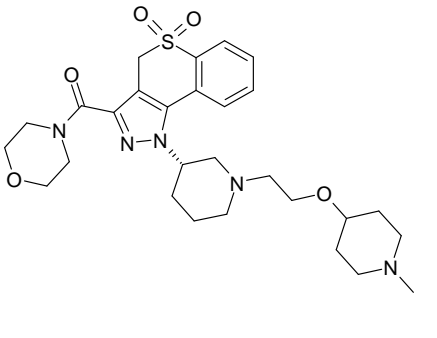
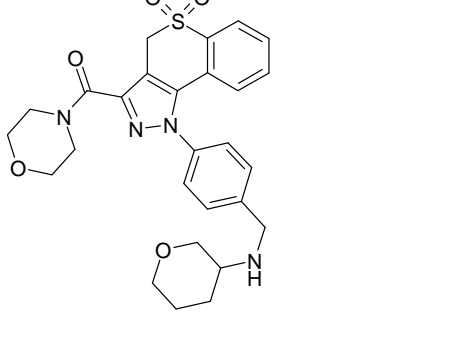
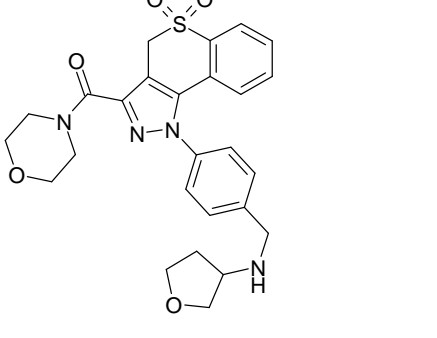
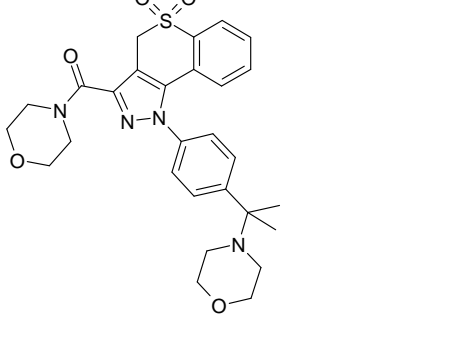
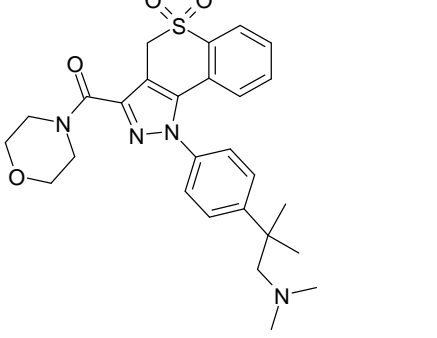
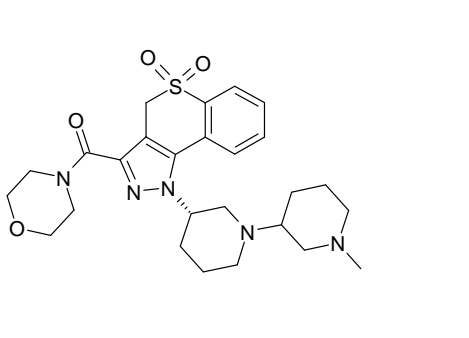
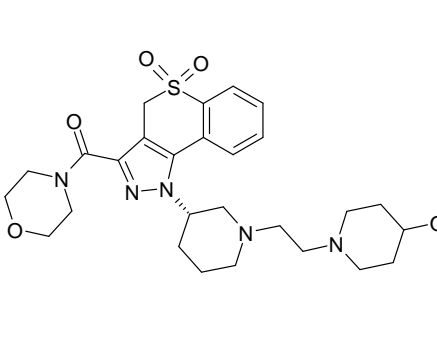
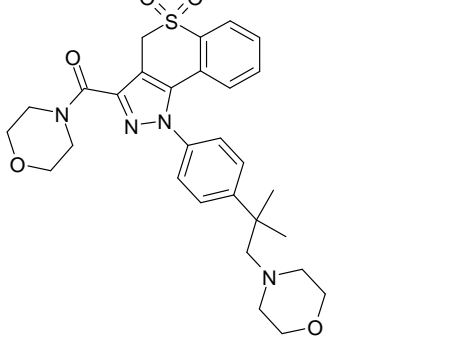
400		401	
402		403	
404		405	
406		407	
408		409	

410		411	
412		413	
414		415	
422		423	
424		425	

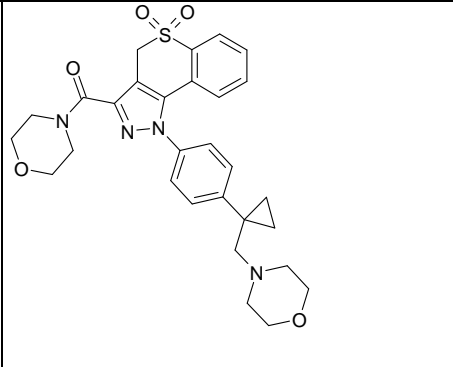
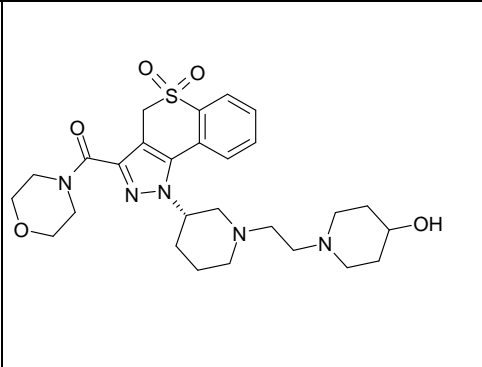
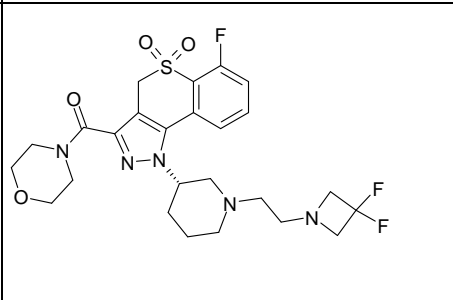
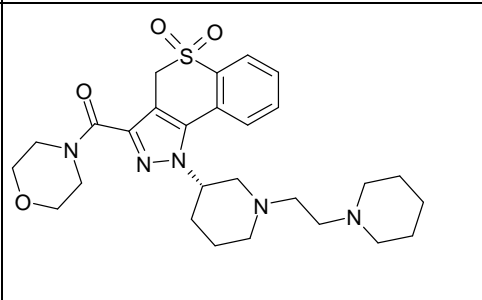
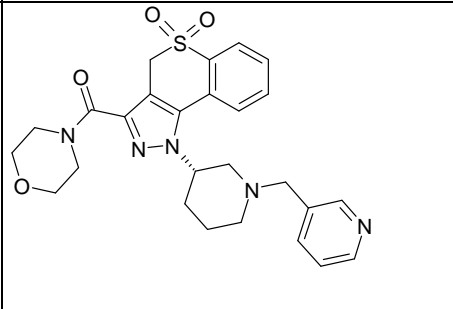
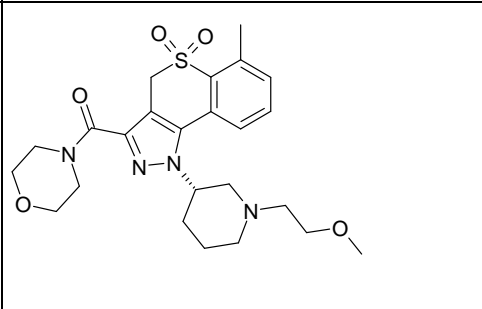
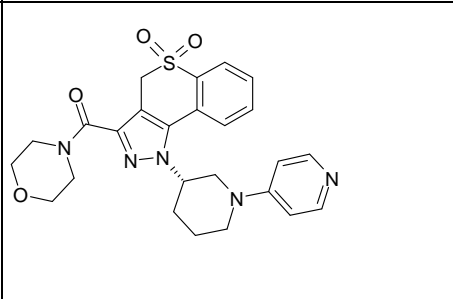
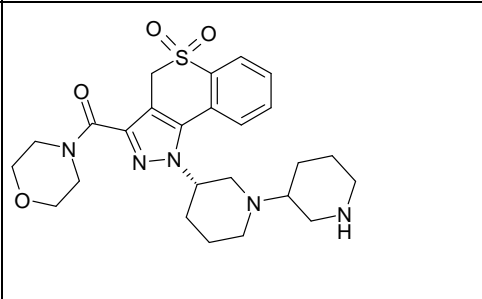
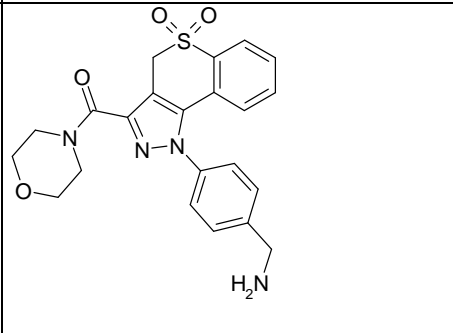
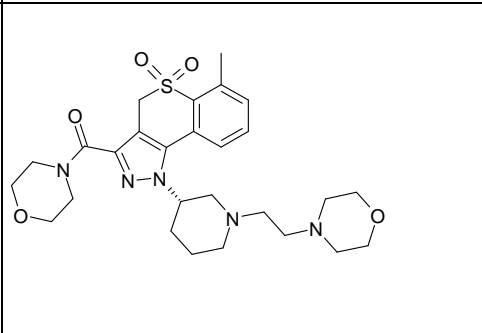
426		427	
428		429	
430		431	
432		433	

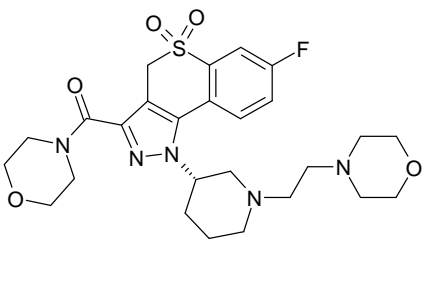
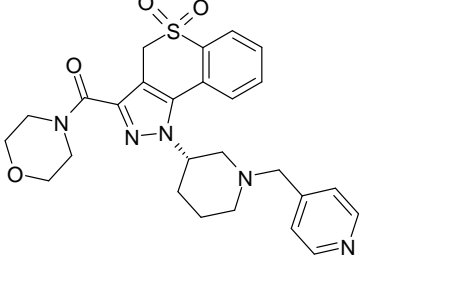
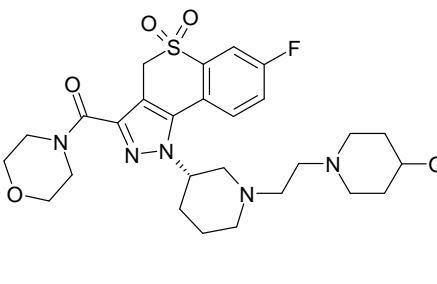
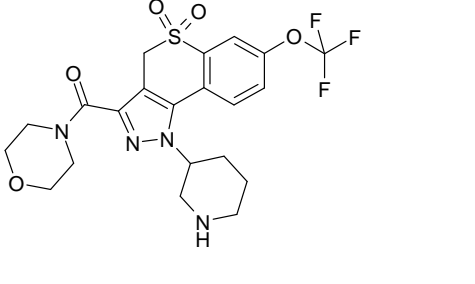
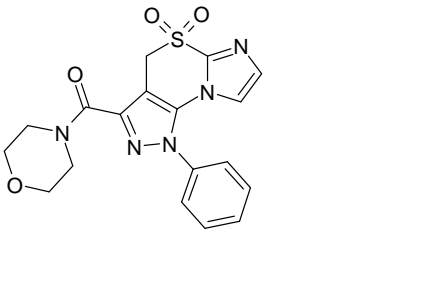
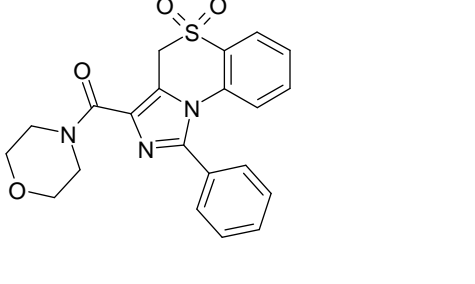
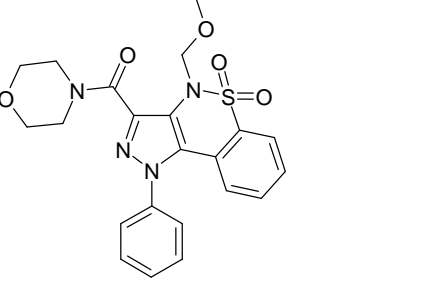
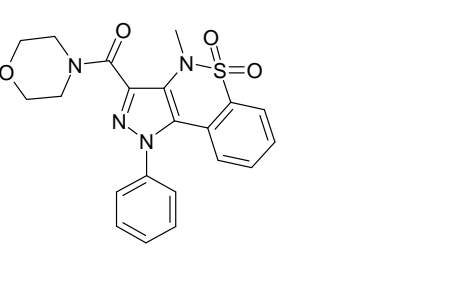
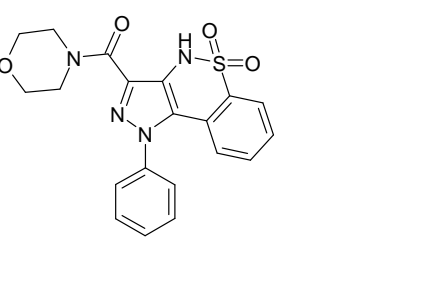
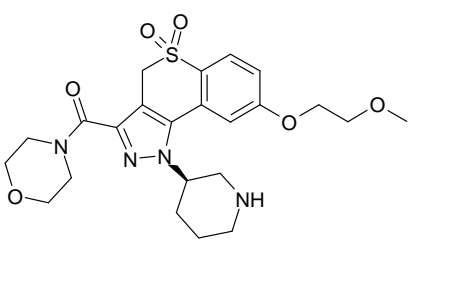
434		435	
436		437	
438		439	
440		441	
442		443	

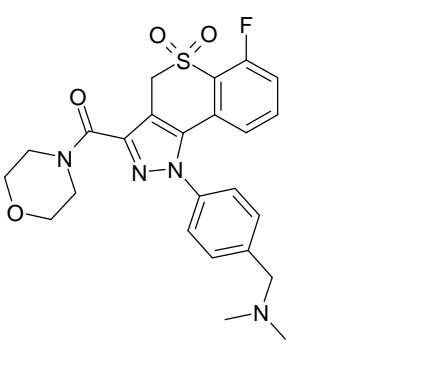
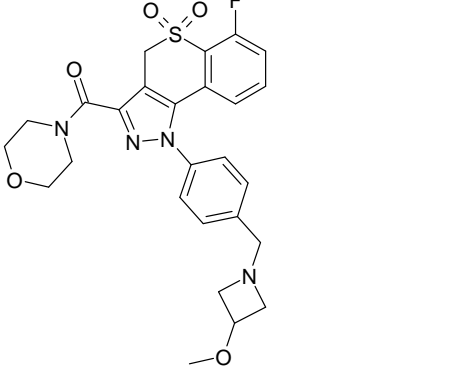
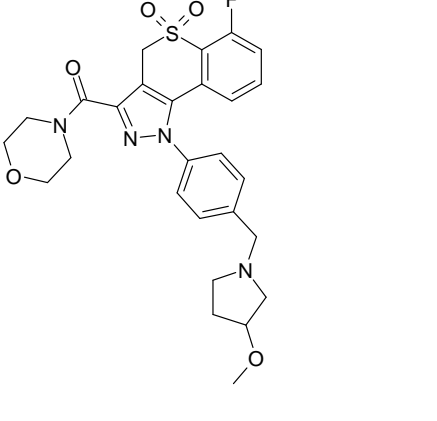
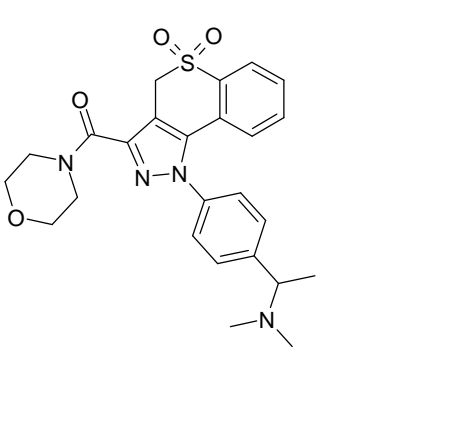
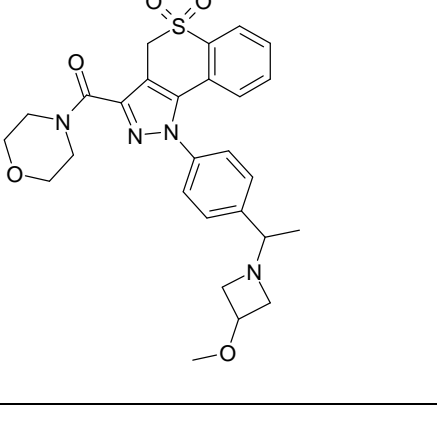
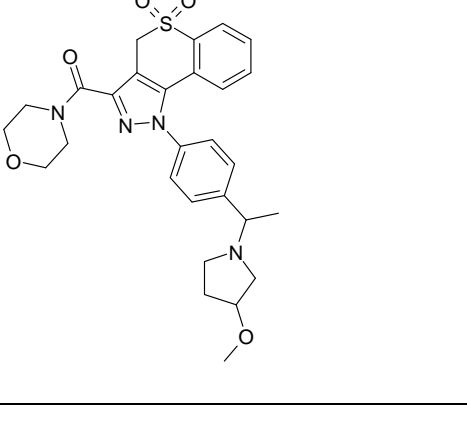
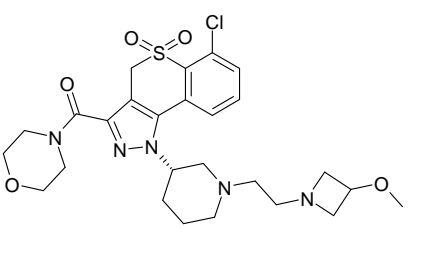
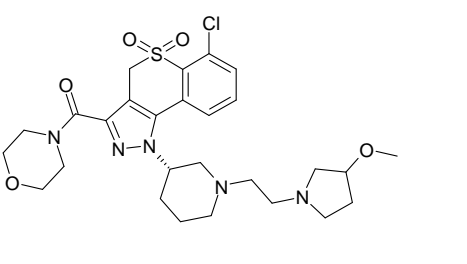
444		445	
446		447	
448		449	
450		451	
452		453	

<p>454</p>		<p>455</p>	
<p>456</p>		<p>457</p>	
<p>458</p>		<p>459</p>	
<p>460</p>		<p>461</p>	

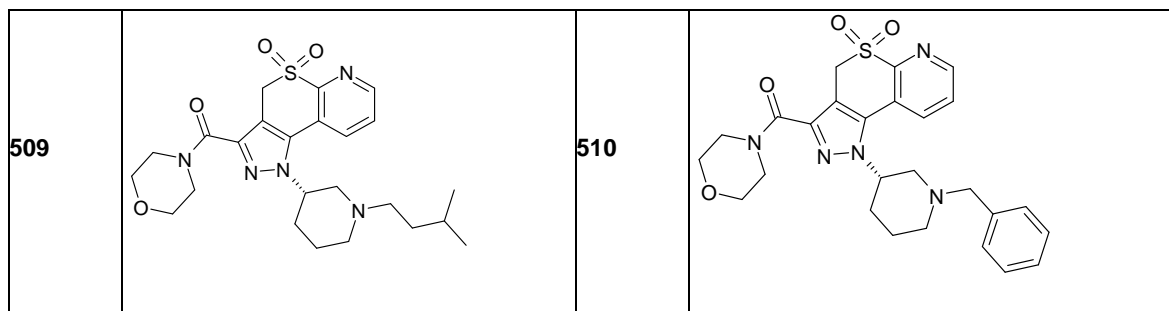


462		463	
464		465	
466		467	
468		469	
470		471	

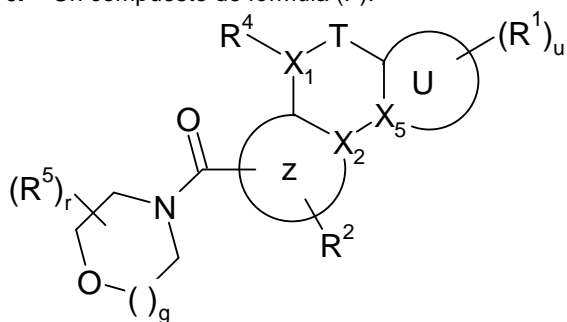
472		473	
474		481	
485		486	
487		488	
489		490	

<p>491</p>		<p>492</p>	
<p>493</p>		<p>494</p>	
<p>495</p>		<p>496</p>	
<p>497</p>		<p>498</p>	

499	<p>Chemical structure 499: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>	500	<p>Chemical structure 500: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>
501	<p>Chemical structure 501: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>	502	<p>Chemical structure 502: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>
503	<p>Chemical structure 503: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>	504	<p>Chemical structure 504: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>
505	<p>Chemical structure 505: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>	506	<p>Chemical structure 506: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>
507	<p>Chemical structure 507: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>	508	<p>Chemical structure 508: A benzothiazine derivative with a sulfonamide group, a chlorine atom, and a morpholine ring.</p>



6. Un compuesto de fórmula (I\*):



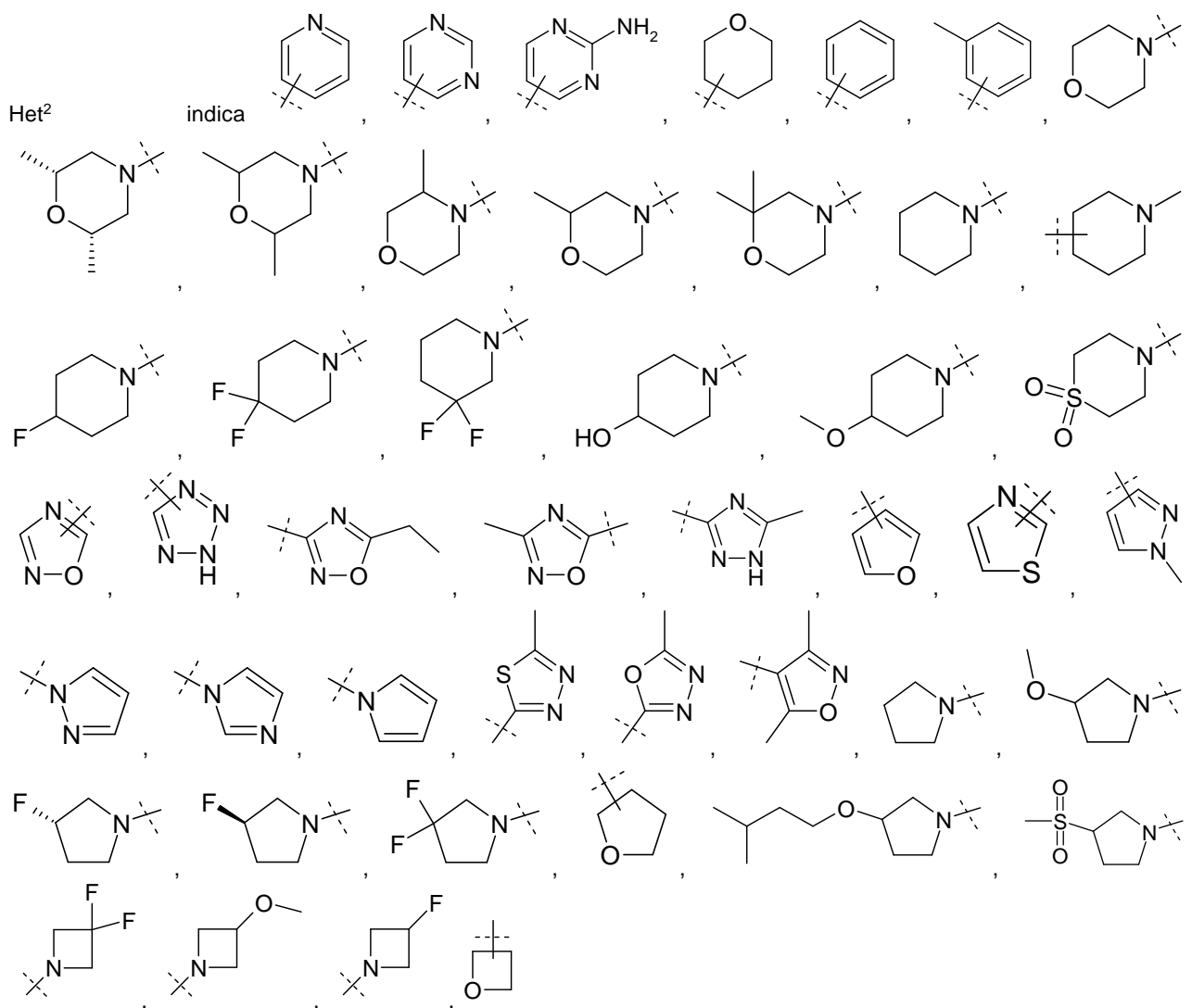
5 (I\*)

donde

- $X_1$  indica un átomo de nitrógeno o  $CR^3$ ,  
 $X_2, X_5$  son independientemente entre sí átomos de nitrógeno o carbono,  
 10 U indica un anillo aromático de 6 átomos que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, incluyendo  $X_5$ , o un anillo insaturado o aromático de 5 átomos que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S u O, incluyendo el significado de  $X_5$ ,  
 Z indica un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 átomos con 2 átomos de nitrógeno, incluyendo el significado de  $X_2$ .  
 15 T indica S, SO o  $SO_2$ ,  
 $R^1$  indica H, A, Hal, CN,  $NO_2$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $OR^6$ , Ar, Het, Y,  $-NR^6COR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $-NR^6COAr$ ,  $NR^6COHet$ ,  $COHet$ ,  $-NR^6SO_2R^6$ ,  $CO_2R^6$ , incluyendo  $CO_2Y$ ,  
 $R^2$  indica H, Ar, Het, A, Cic,  
 $R^3$  indica H, Y,  
 20  $R^4$  indica H, Y,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nCic$ ,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nOY$ ,  $(CH_2)_nNHY$ ,  $(CH_2)_nNH_2$  o si  $X_1$  es  $CR^3$ , también Hal,  
 $R^5$  indica H, Y o Ar, cuando  $R^5$  es Y y r es 2, dos grupos  $R^5$  se pueden unir entre sí para proporcionar con el grupo morfolina al cual están unidos, un sistema de puente.  
 $R^6$  es H, A, Cic o Ar.  
 25 u es 0, 1, 2, 3 o 4,  
 r es 0, 1 o 2,  
 g es 1 o 2,

30 Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, perfluoroalquilo, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $COHet$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-NHSO_2A$ ,  $-NHSO_2Ar$ ,  $-NHSO_2-N(R^6)_2$ ,  $N(H)_{1-q}A_qCOR^6$ ,  $N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2A$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2Het$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^6$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2A$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2R^6$ ,  $Het^2$ ,  $-(CH_2)_n-Het^2$ ,  $-(CHY)_n-Het^2$ ;

35 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y finalmente contiene un grupo  $SO_2$  o CO que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , CN, perfluoroalquilo, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-NHSO_2A$ ,  $-NHSO_2R^6$ ,  $-NHSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $N(H)_{1-q}A_qCOR^6$ ,  $N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-SO_2A$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $COHet$ ,  $-SO_2Het$ ,  $-(CH_2)_n-N(H)_{2-m}(A)_m$ ,  $-(CH_2)_n-OR^6$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2A$ ,  $-(CH_2)_n-N(R^6)SO_2R^6$ ,  $Het^2$ ,  $-(CH_2)_n-Het^2$ ;  $-(CHY)_n-Het^2$ ;



5  
10 Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, perfluoroalquilo, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>A, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NHCO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>COR<sup>6</sup>, N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -N(H)<sub>1-q</sub>A<sub>q</sub>CON(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>Ar, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -SO<sub>2</sub>Het, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)<sub>2-m</sub>(A)<sub>m</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Het<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; -(CHY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>;

15 A es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, Ar, Het, Cic, OR<sup>6</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>Y, CO<sub>2</sub>H o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR<sup>6</sup>, CO, CONR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CO, OCO y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con anillos de 3-7 átomos de C;

20 Y indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

Hal indica F, Cl, Br o I,

q es 0 o 1,

25 m es 0, 1 o 2,

n es 1, 2, 3 o 4

30 y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como un medicamento.

7. Un compuesto de fórmula (I\*) según la reivindicación 1 para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades asociadas con trastornos de las fosfoinosítido 3-quinasas.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que la enfermedad es enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, cáncer o esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que la enfermedad autoinmune se selecciona entre el grupo compuesto por asma, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, antitransglutaminasa, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, granulomatosis de Wegener.

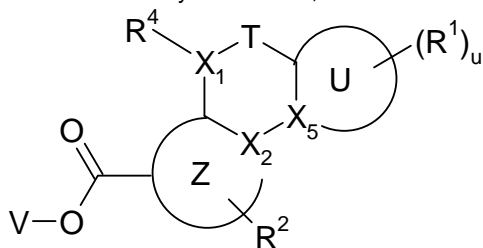
10. Un kit compuesto por envases independientes de:  
 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I\*) y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y  
 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

11. Una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I\*) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 en la que los compuestos de fórmula (I\*) se combinan con al menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes.

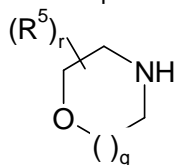
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 en la que los compuestos de fórmula (I\*) se combinan con al menos un agente inmunomodulador adicional.

14. Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I\*) según las reivindicaciones 1 a 5 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II\*) en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, T, U, Z y u son como se define en la reivindicación 1 y V es H o Y,



II\*

40 Con compuesto D\*:



D\*

Donde R<sup>5</sup>, g y r son como se define en la reivindicación 1.

**15.** Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I\*) según las reivindicaciones 1 a 5, en el que los compuestos de fórmula (I\*) donde T es S se oxidan a compuestos de fórmula (I\*) donde T es SO<sub>2</sub>.