

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 979**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/02** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61P 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014 PCT/US2014/043835**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014 E 14739012 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3013823**

54 Título: **Compuestos de imidazol como moduladores de FSHR y sus usos**

30 Prioridad:

**24.06.2013 US 201361838502 P**  
**01.11.2013 US 201361898611 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.03.2018**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**YU, HENRY;**  
**RICHARDSON, THOMAS E.;**  
**DONNELLY, MARIANNE;**  
**NGUYEN, NGAN y**  
**JIANG, XULIANG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 657 979 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazol como moduladores de FSHR y sus usos

Solicitudes relacionadas

5 La presente invención reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense 61/838,502, presentada el 24 de junio de 2013, y la Solicitud Provisional Estadounidense 61/898,611, presentada el 1 de noviembre de 2013.

Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de imidazol útiles como agonistas del receptor de la hormona estimulante del folículo (FSHR). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

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

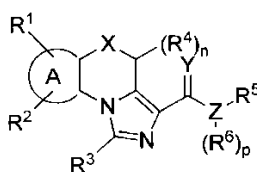
25 Las hormonas son relativamente grandes (28-38 kDa) y están compuestas por una subunidad  $\alpha$  común unida no covalentemente a una subunidad  $\beta$  distinta que confiere especificidad de unión al receptor. El receptor celular para estas hormonas se expresa en células testiculares de Sertoli y células de la granulosa ovárica. Se sabe que el receptor de FSH es miembro de la clase acoplada a proteína G de receptores unidos a membrana, que cuando se activan estimulan un aumento en la actividad de adenilil ciclasa. Esto da como resultado un aumento en el nivel del segundo mensajero adenosina 3',5'-monofosfato (AMPC) intracelular, que a su vez causa una mayor síntesis y secreción de esteroides. Los diagramas de hidroperiodicidad de las secuencias de aminoácidos de estos receptores revelan tres dominios generales: una región amino terminal hidrófila, considerada como el dominio extracelular amino terminal; siete segmentos hidrófobos de longitud de membrana, que se consideran el dominio transmembrana; y una región carboxi-terminal que contiene posibles sitios de fosforilación (residuos de serina, treonina y tirosina), que se considera el dominio intracelular o citoplasmático carboxi-terminal. La familia de receptores de hormona glicoproteica se distingue de otros receptores acoplados a proteína G, como los receptores  $\beta$ -2-adrenérgicos, rodopsina y sustancia K, por el gran tamaño del dominio amino-terminal hidrófilo, que está involucrado en la unión de hormonas.

35 Anualmente en los Estados Unidos hay 2.4 millones de parejas que experimentan infertilidad y que son candidatas potenciales para recibir tratamiento. La FSH, ya sea extraída de la orina o producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto de proteína administrado por vía parenteral utilizado por especialistas para la inducción de la ovulación y para la hiperestimulación ovárica controlada. Mientras que la inducción de la ovulación se dirige a lograr que ovule un solo folículo, la hiperestimulación ovárica controlada se dirige a la recolección de ovocitos múltiples para su uso en diversas tecnologías de reproducción asistida *in vitro*, por ejemplo fertilización *in vitro* (FIV). La FSH también se usa clínicamente para tratar el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina, por ejemplo algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

45 La FSHR es un objetivo altamente específico en el proceso de crecimiento de folículos ováricos y se expresa exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de FSH está limitado por su alto coste, la falta de dosificación oral y la necesidad de una monitorización exhaustiva por parte de médicos especialistas. Por lo tanto, es deseable la identificación de un sustituyente de molécula pequeña no peptídico para FSH que podría desarrollarse potencialmente para administración oral. Se describen miméticos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas en las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438, así como en la Patente de los Estados Unidos 6,653,338. Todavía hay una necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente FSHR.

Resumen de la invención

50 Se ha encontrado ahora que compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como moduladores de FSHR. Tales compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de los anillos A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n y p, es como se define y describe en las realizaciones de este documento.

- 5 Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos de la hormona estimulante del folículo. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en este documento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

#### 1. Descripción general de los compuestos de la invención

- 10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona moduladores del receptor de la hormona estimulante del folículo (FSHR). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona moduladores alostéricos positivos de FSHR. En algunas realizaciones, tales compuestos incluyen los de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada variable es como se define y se describe en este documento.

#### 15 2. Compuestos y definiciones

- Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en este documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>a</sup> edición, Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

- 25 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifático, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de apego al resto de la molécula. Grupos alifáticos de ejemplo son grupos lineales o ramificados, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

- 40 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

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

- 45 El término "insaturado", como se usa en este documento, significa que una unidad estructural tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en este documento, el término "cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C<sub>1-8</sub> (o C<sub>1-6</sub>) saturada o insaturada bivalente", se refiere a cadenas de alqueno, alquenoileno y alquenoileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir,  $-(CH_2)_n-$ , donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

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

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

El término "arilo" usado solo o como parte de una unidad estructural más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se usa de forma intercambiable con el término "anillo arilo". En ciertas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en este documento, se encuentra un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

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

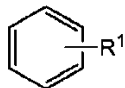
Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan intercambiablemente y se refieren a una unidad estructural heterocíclica bicíclica de 7 a 10 miembros o monocíclica de 5 a 7 miembros estable que es ya sea saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o \*NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Se puede unir un anillo heterocíclico a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "unidad estructural heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico es opcionalmente mono o bicíclico. El término "heterociclalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en el que las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

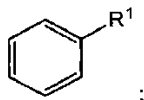
Como se usa en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una unidad estructural de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir unidades estructurales arilo o heteroarilo, como se define en este documento.

Como se describe en el presente documento, ciertos compuestos de la invención contienen unidades estructurales "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más hidrógenos que están explícitos o implícitos de la estructura (por ejemplo,

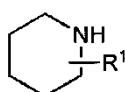
5



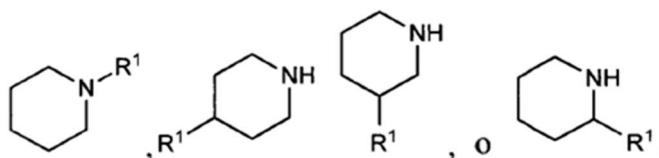
se refiere al menos a



y



10 se refiere al menos a



15

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

20

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente deuterio; halógeno;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que están opcionalmente sustituidos con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-CH = CHPh$ , que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ$ ;  $-OP(O)R^\circ$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(alquileo C_{1-4}$  lineal o ramificado) $ON(R^\circ)_2$ , en donde cada  $R^\circ$  está opcionalmente sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno,  $C_{1-6}$  alifático,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2-$  (anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos presencias independientes de  $R^\circ$ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo mono- o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que está opcionalmente sustituido como se define a continuación.

40

Los sustituyentes monovalentes adecuados en  $R^\circ$  (o el anillo formado tomando dos presencias independientes de  $R^\circ$  junto con sus átomos intermedios), son independientemente deuterio, halógeno  $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$ ,  $-(haloR^\circ)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-O(haloR^\circ)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\circ_3$ ,  $-OSiR^\circ_3$ ,  $-C(O)SR^\circ$ ,  $-(alquileo C_{1-4}$  lineal o ramificado) $C(O)OR^\circ$ , o  $-SSR^\circ$  en donde cada  $R^\circ$  es no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de  $C_{1-4}$  alifático,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

5 Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR\*<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHC(O)OR\*, =NNHS(O)<sub>2</sub>R\*, =NR\*, =NOR\*, -O(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>O-, o -S(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>S-, donde cada aparición independiente de R\* se selecciona de hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático que está sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR\*<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-, en donde cada aparición independiente de R\* se selecciona de hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que es opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R\* incluyen halógeno, -R\*, -(haloR\*), -OH, -OR\*, -O(haloR\*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR\*, -NH<sub>2</sub>, -NHR\*, -NR\*<sub>2</sub>, o -NO<sub>2</sub>, donde cada R\* es no sustituido o está precedido por "halo" que está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

20 Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R<sup>†</sup>, -NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)O<sup>†</sup>, -C(O)C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, o -N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>; en el que cada R<sup>†</sup> es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos presencias independientes de R<sup>†</sup>, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo mono- o bicíclico de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

30 Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R<sup>†</sup> son independientemente halógeno, -R\*, -(haloR\*), -OH, -OR\*, -O(haloR\*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR\*, -NH<sub>2</sub>, -NHR\*, -NR\*<sub>2</sub>, o -NO<sub>2</sub>, donde cada R\* es no sustituido o está precedido por "halo" que está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 En ciertas realizaciones, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "alqueno opcionalmente sustituido", "alquino opcionalmente sustituido", "carbociclo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido" y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se usa en el presente documento, se refiere a grupos que están sustituidos o no sustituidos por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes típicos incluyendo, pero no limitándose a:

-F, -Cl, -Br, -I, deuterio,

-OH, hidroxil protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,

NO<sub>2</sub>, -CN, CF<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>,

40 -NH<sub>2</sub>, amino protegido, -NH alquilo, -NH alqueno, -NH alquino, -NH cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,

-O- alquilo, -O- alqueno, -O- alquino, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,

-C(O)-alquilo, -C(O)-alqueno, -C(O)-alquino, -C(O)-carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo,

45 -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo, -CONH-alqueno, -CONH-alquino, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo,

-OCO<sub>2</sub>-alquilo, -OCO<sub>2</sub>-alqueno, -OCO<sub>2</sub>-alquino, -OCO<sub>2</sub>-carbociclilo, -OCO<sub>2</sub>-arilo, -OCO<sub>2</sub>-heteroarilo, -OCO<sub>2</sub>-heterociclilo, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-alquilo, -OCONH-alqueno, -OCONH-alquino, -OCONH-carbociclilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterociclilo,

50 -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alqueno, -NHC(O)-alquino, -NHC(O)-carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO<sub>2</sub>-alquilo, -NHCO<sub>2</sub>-alqueno, -NHCO<sub>2</sub>-alquino, -NHCO<sub>2</sub>-carbociclilo, -NHCO<sub>2</sub>-arilo, -NHCO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NHCO<sub>2</sub>-heterociclilo, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH-alqueno, -NHC(O)NH-alquino, -NHC(O)NH-carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-alquilo, -NHC(S)NH-alqueno, -NHC(S)NH-alquino, -NHC(S)NH-carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alqueno, -

**NHC(NH)NH-alqueniolo**, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo,

-C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alqueniolo, -C(NH)NH-alquinilo, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,

5 -S(O)-alquilo, -S(O)-alqueniolo, -S(O)-alquinilo, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH-alqueniolo, -SO<sub>2</sub>NH-alquinilo, -SO<sub>2</sub>NH-carbociclilo, -SO<sub>2</sub>NH-arilo, -SO<sub>2</sub>NH-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>NH-heterociclilo,

-NBSO<sub>2</sub>-alquilo, -NHSO<sub>2</sub>-alqueniolo, -NHSO<sub>2</sub>-alquinilo, -NHSO<sub>2</sub>-carbociclilo, -NHSO<sub>2</sub>-arilo, -NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-heterociclilo,

-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

10 -mono-, di- o tri-alquil sililo,

-alquilo, -alqueniolo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxi, -metoxietoxilo, -SH, -S-alquilo, -S-alqueniolo, -S-alquinilo, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo o metiltiometilo.

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

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato,  
35 nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

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

Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los  
45 compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Se pretende además que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o  
50 más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que se presenta generalmente de forma natural. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Se pretende que un  
55 compuesto de la fórmula I **del mismo** o una sal farmacéuticamente aceptable que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos forme parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I puede usarse de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto

5 marcado con isótopo de la fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I se puede preparar habitualmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo marcado con un no isótopo por un producto reaccionante marcado con un isótopo fácilmente disponible.

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

25 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica puede optimizar los parámetros farmacocinéticos a la vez que retiene las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media in vivo ( $t/2$ ), concentración al máximo efecto terapéutico ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de reducción de eliminación, dosis y costes de materiales.

35 Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la potenciación en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la vida media del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de este tipo de deuterio con hidrógeno.

45 El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

50 Como se usa en este documento, el término "modulador" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe al objetivo con afinidad mensurable. En ciertas realizaciones, un modulador tiene una  $IC_{50}$  y/o una constante de unión de menos aproximadamente 50  $\mu\text{M}$ , menor que aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ , menor que aproximadamente 500 nM, menor que aproximadamente 100 nM, o menor que aproximadamente 10 nM.

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

60 Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a

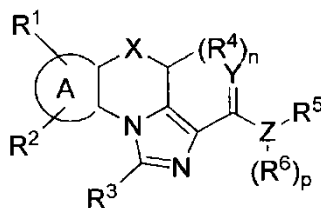


compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

5 La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La expresión de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra forma de realización o partes de la misma.

3. Descripción de compuestos de ejemplo

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



10

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CR<sub>2</sub>;

Y es O, S, o NR;

Z es N;

15 cada R es independientemente hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

20 dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

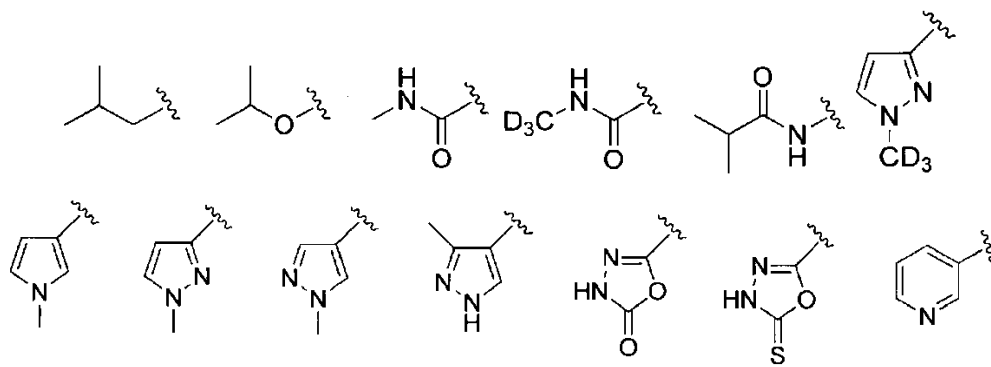
25 el anillo A es un arilo C<sub>3-10</sub> fusionado, un anillo carbocíclico fusionado de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico fusionado de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo fusionado heteroarílico monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>1</sup> es -OCH<sub>3</sub> o -OCD<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es

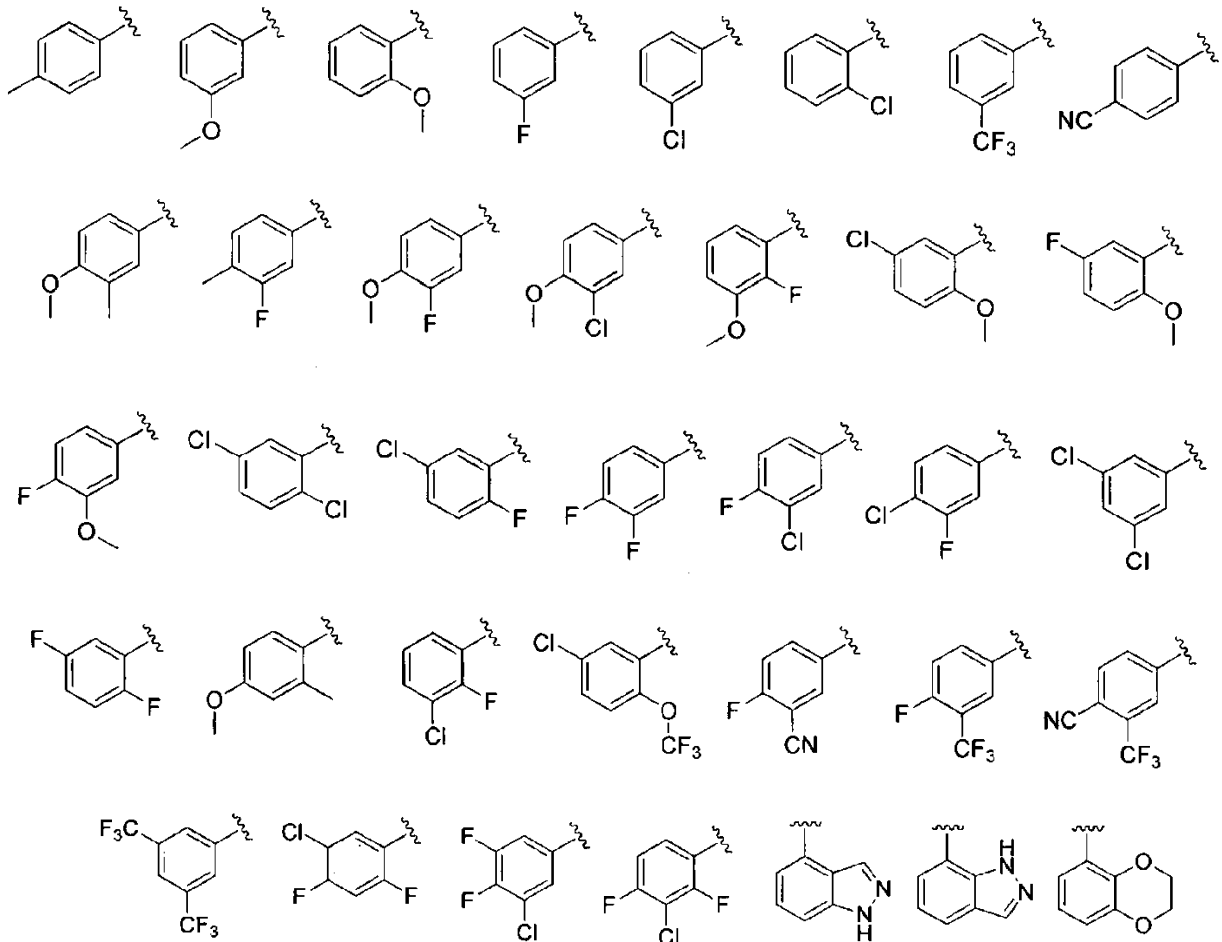
-OCH<sub>3</sub>,

30



R<sup>3</sup> es



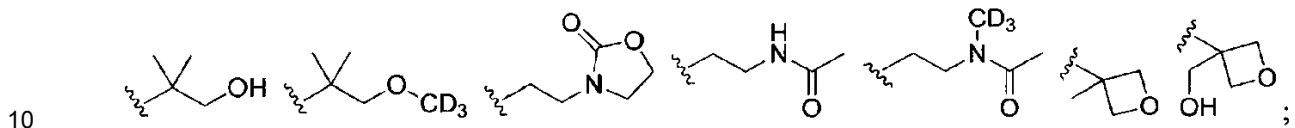


5 ;

cada R<sup>4</sup> es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, o -N(R)<sub>2</sub>;

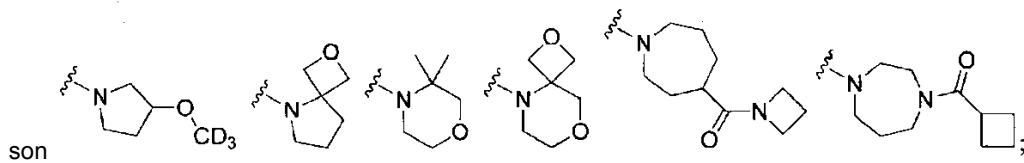
R<sup>5</sup> es

metilo, t-butilo, -CD<sub>3</sub>,



R<sup>6</sup> es hidrógeno, metilo, t-butilo o -CD<sub>3</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, junto con Z=N



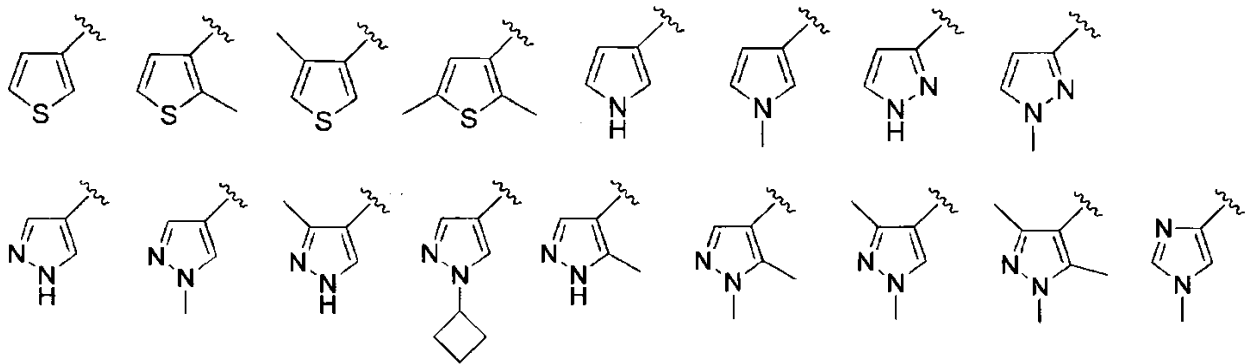
n es 0, 1 o 2; y

15 p es 0 o 1.

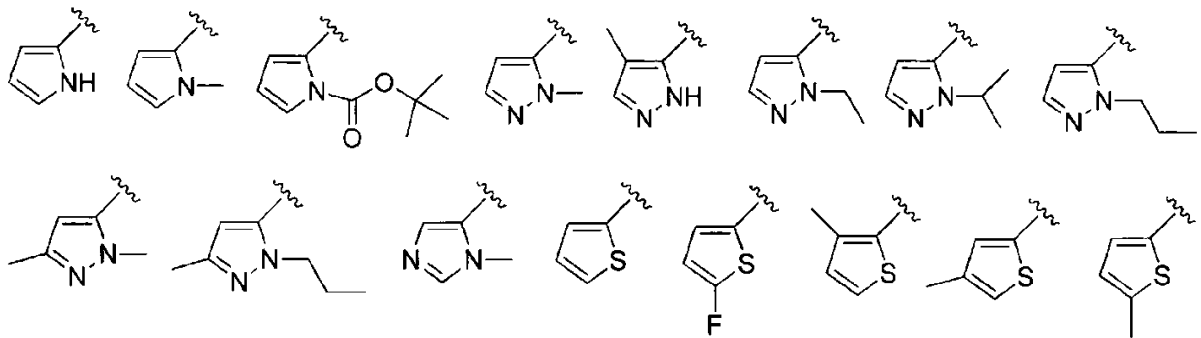
En ciertas realizaciones, X es CR<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, Y es O. En ciertas realizaciones, Y es S. En ciertas realizaciones, Y es NR.

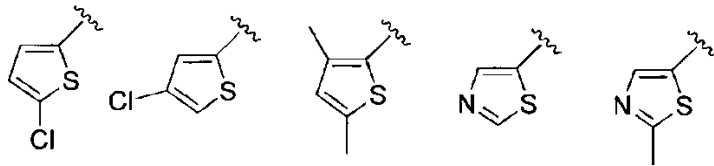




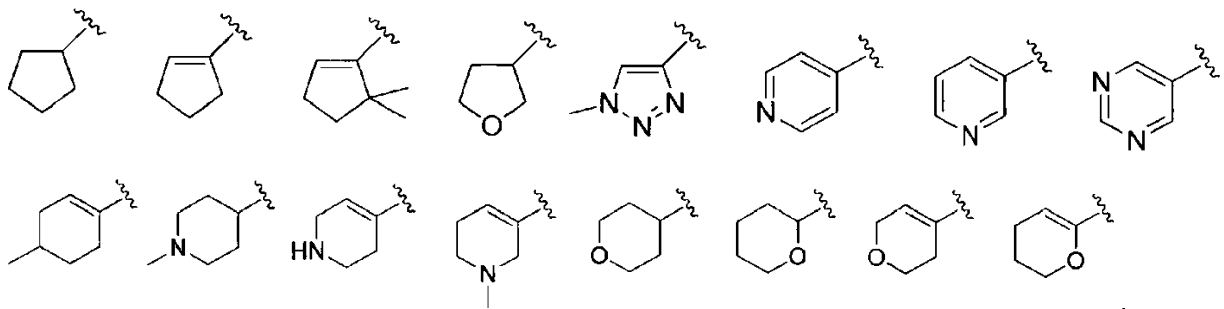
En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es



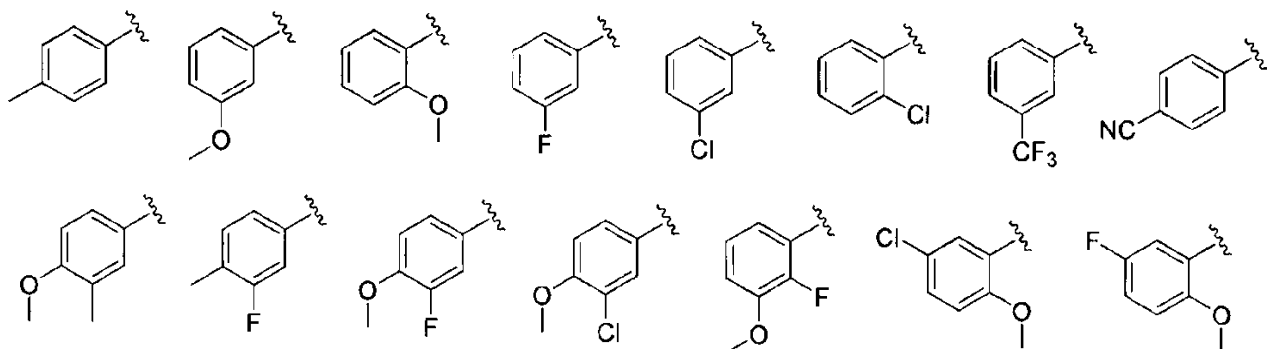
5

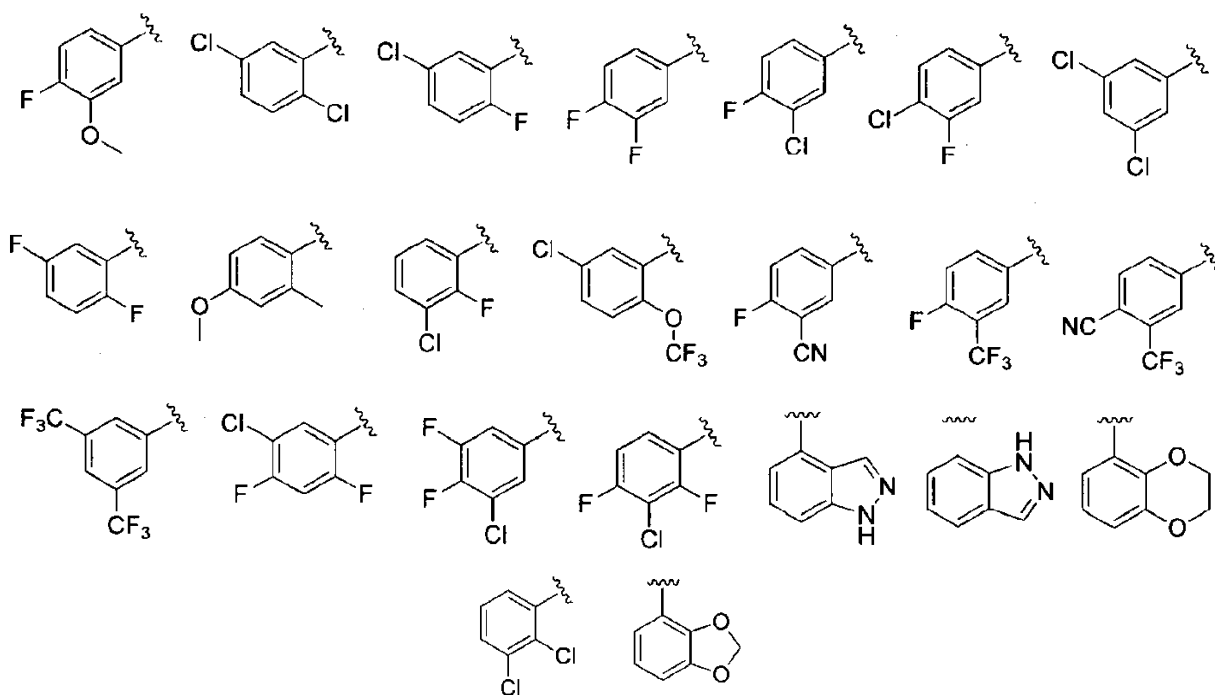


En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es



10 En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es





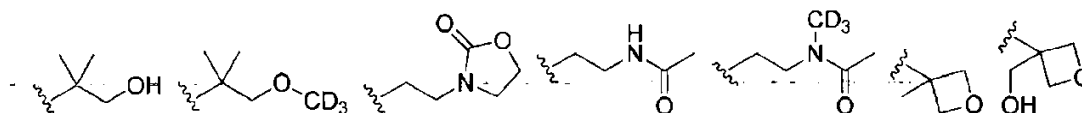
5 En ciertas realizaciones, cada  $R^4$  es independientemente hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cada  $R^4$  es independientemente alifático  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{3-10}$ , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

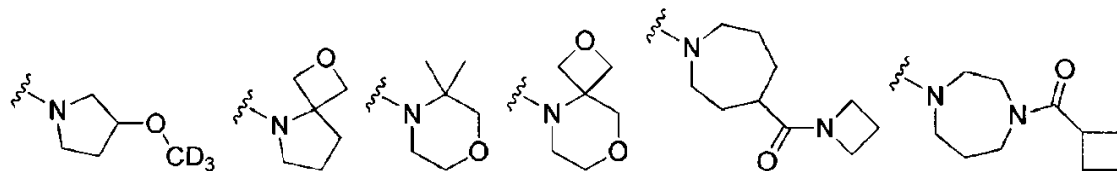
10 En ciertas realizaciones, cada  $R^4$  es independientemente halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, o -N(R)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es metilo, t-butilo o -CD<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es



15 En ciertas realizaciones, Z es N y el anillo formado por Z,  $R^5$  y  $R^6$  es



En ciertas realizaciones,  $R^6$  es hidrógeno.

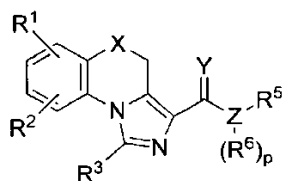
En ciertas realizaciones,  $R^6$  es metilo, t-butilo o -CD<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones, n es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2.

20 En ciertas realizaciones, p es 0. En ciertas realizaciones, p es 1.

En ciertas realizaciones, cada uno de anillo A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, Z, n y p es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, solo o en combinación.

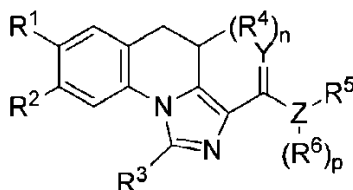
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a,



I-a;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, Y, Z y p es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y aquí, individualmente o en combinación.

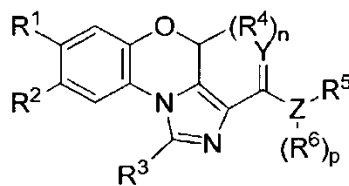
- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-b,



I-b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Y, Z, n y p es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y aquí, individualmente o en combinación.

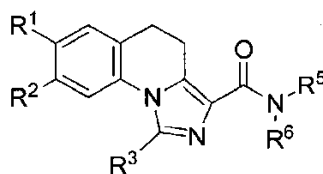
- 10 En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula I-c:



I-c;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Y, Z, n y p es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y aquí, individualmente o en combinación.

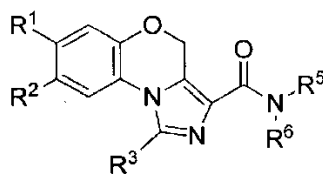
- 15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-d:



I-d;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, individualmente o en combinación.

- 20 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-e:



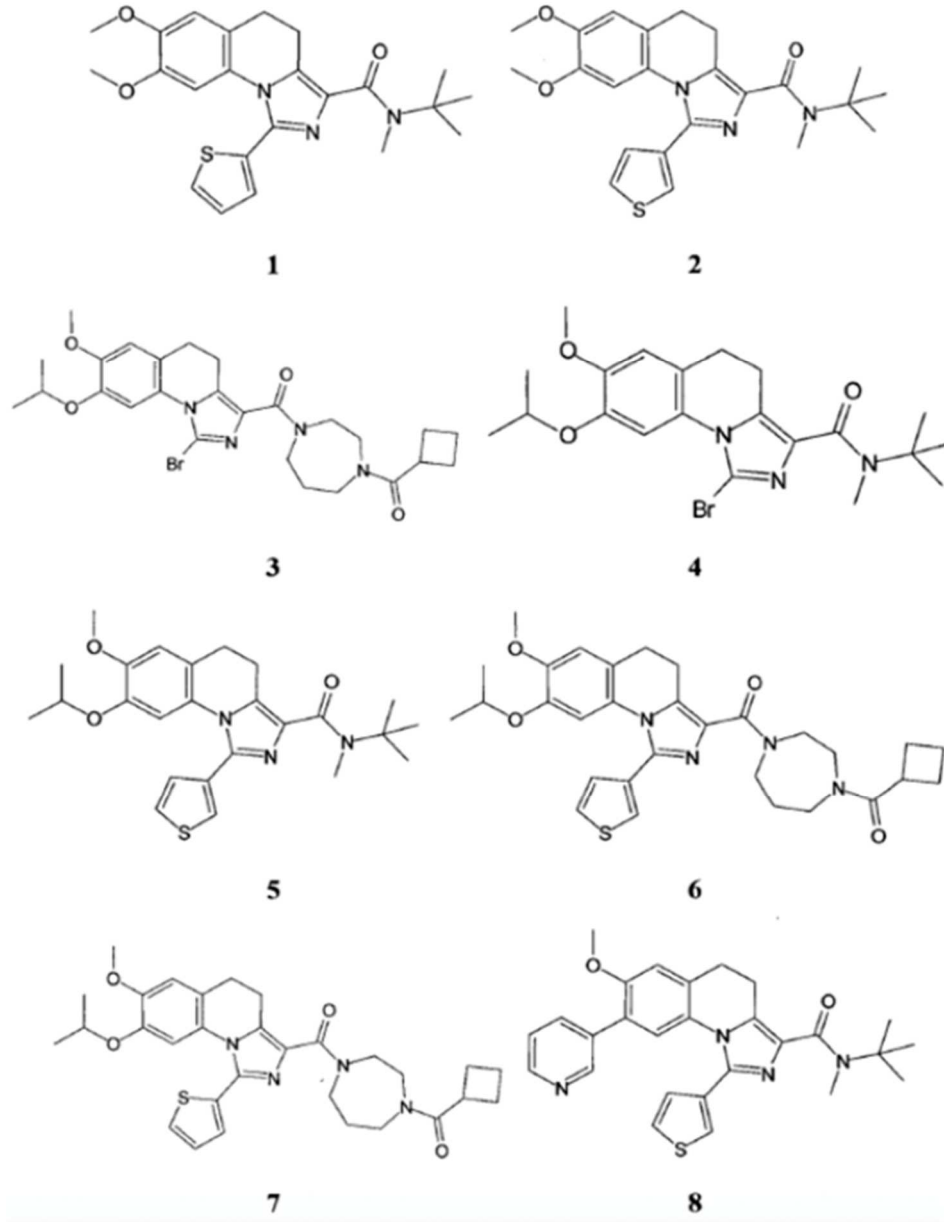
I-e;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, individualmente o en combinación.

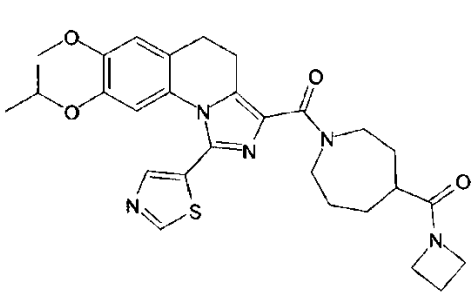
5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-d, en donde R<sup>1</sup> es -OCH<sub>3</sub> o -OCD<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> es -OR o anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; que está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1:

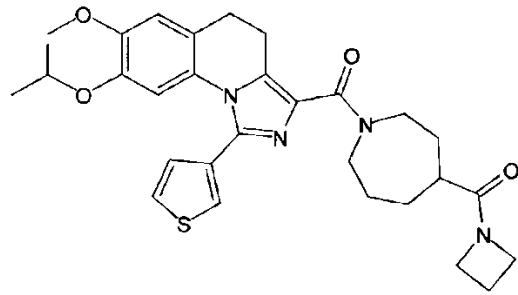
**Tabla 1**



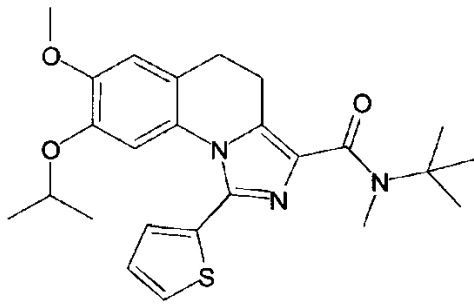




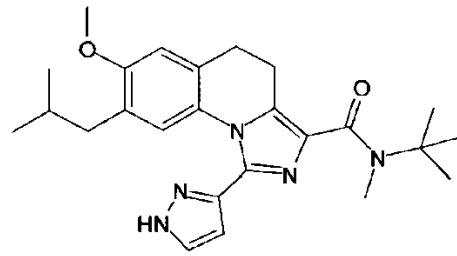
9



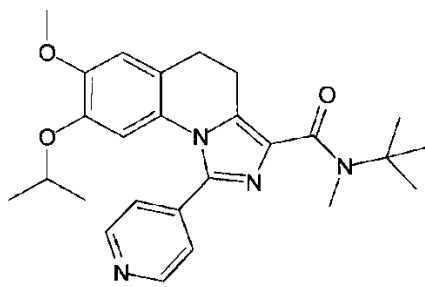
10



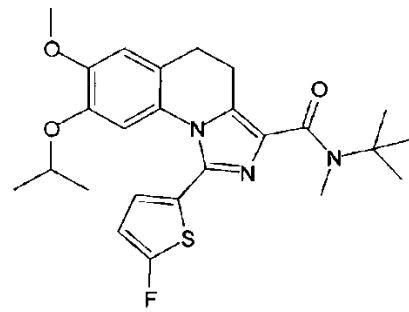
11



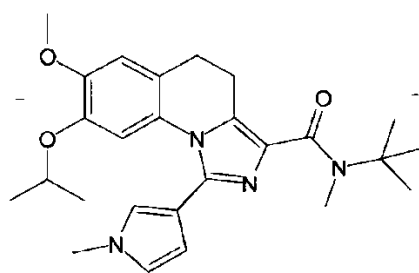
12



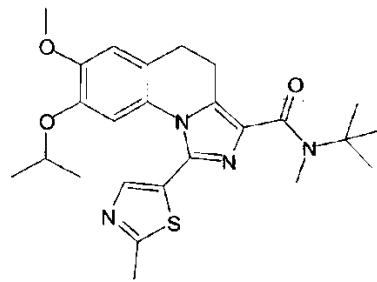
13



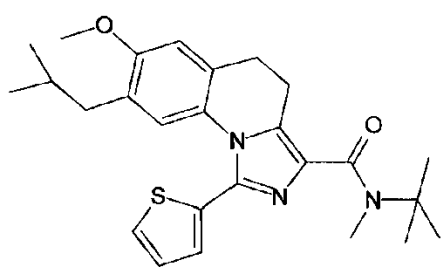
14



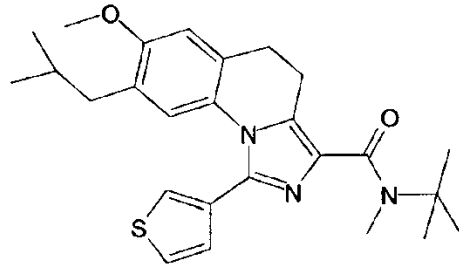
15



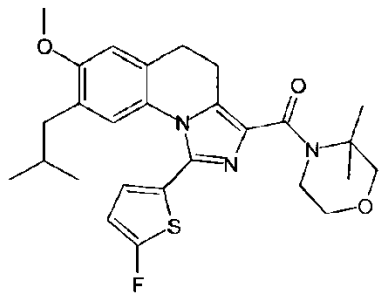
16



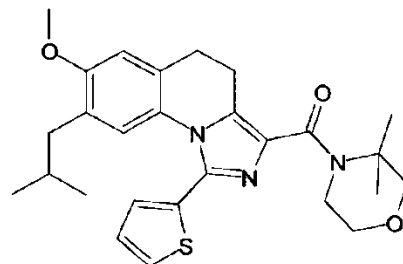
**17**



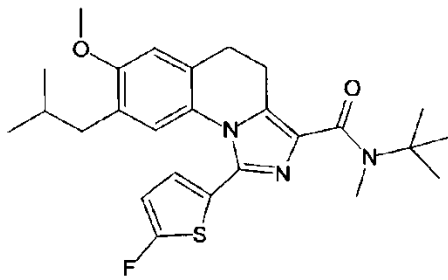
**18**



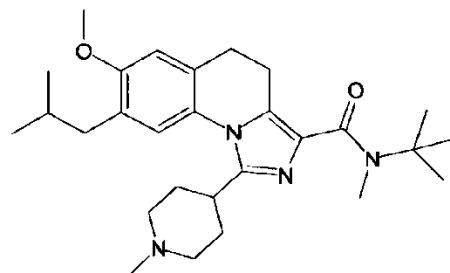
**19**



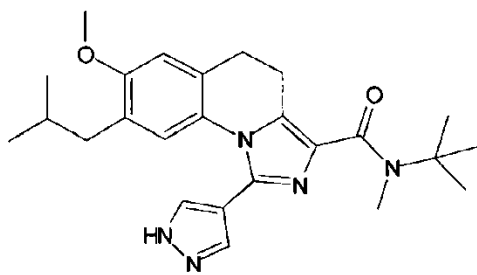
**20**



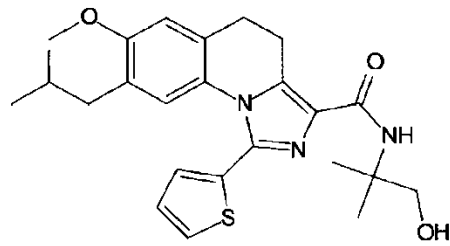
**21**



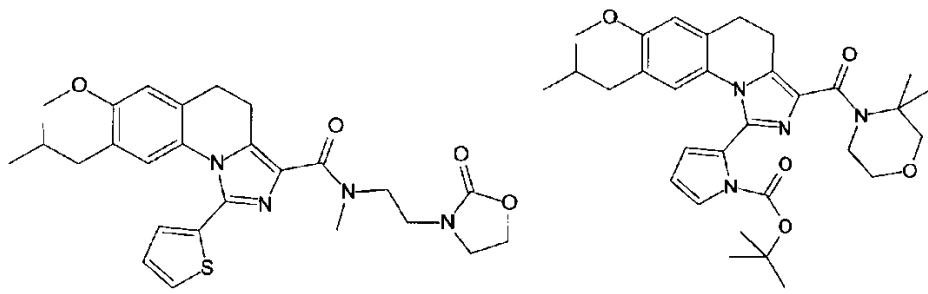
**22**



**23**

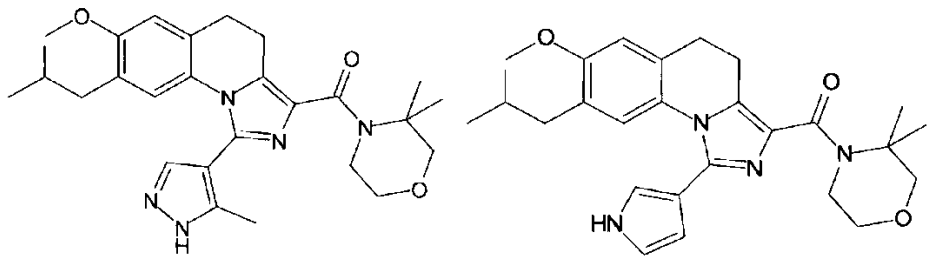


**24**



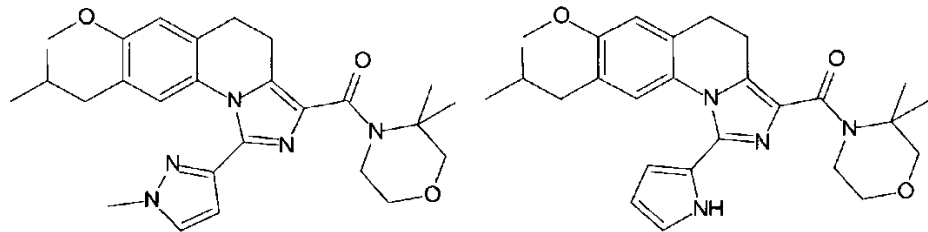
25

26



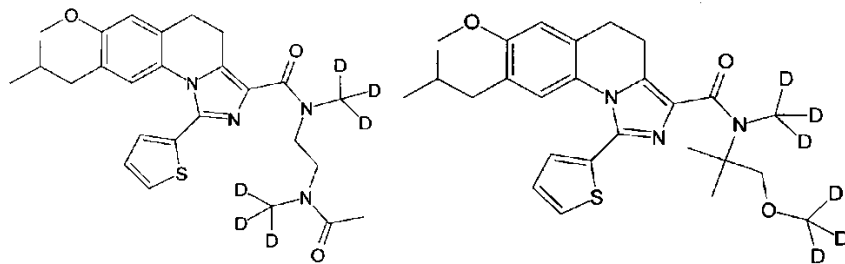
27

28



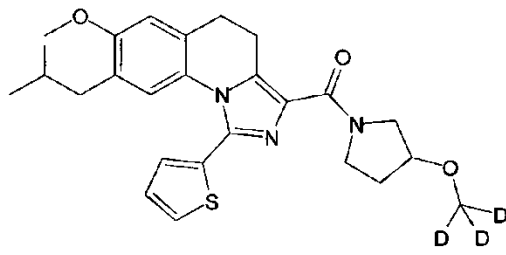
29

30

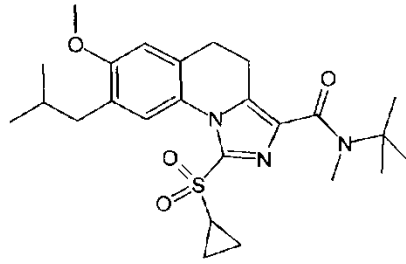


31

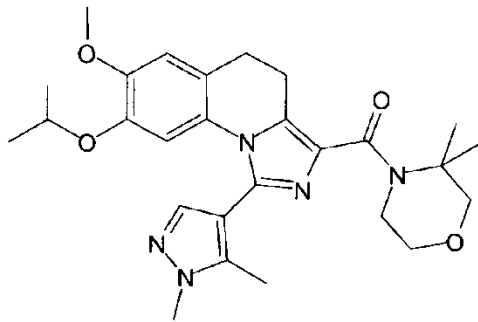
32



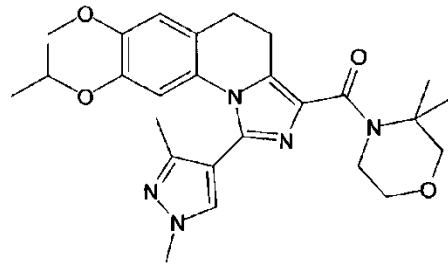
33



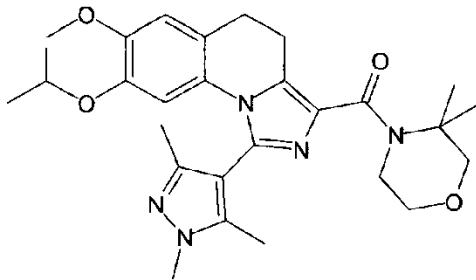
34



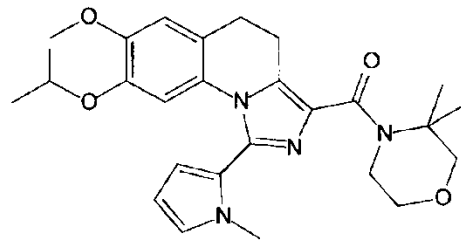
35



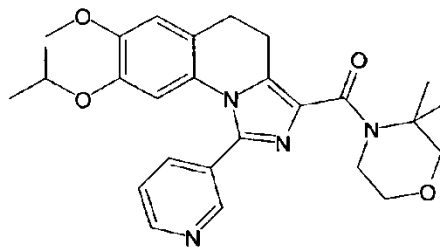
36



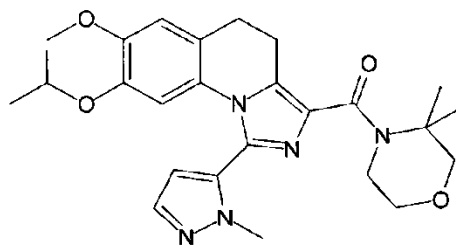
37



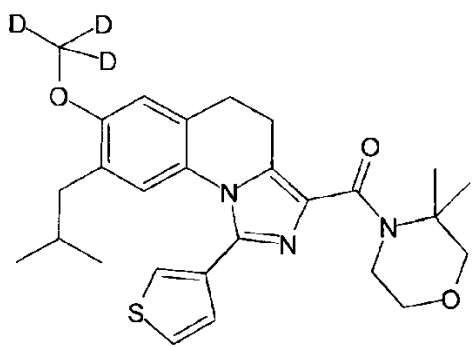
38



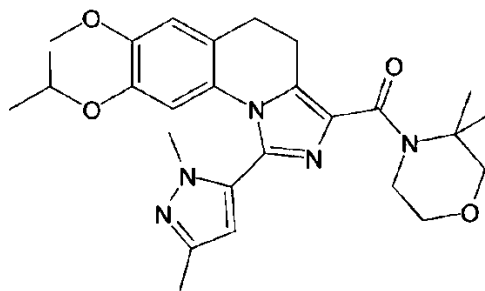
39



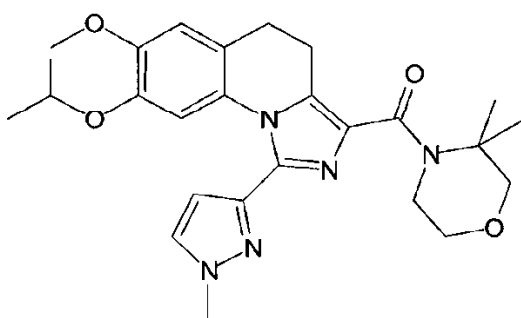
40



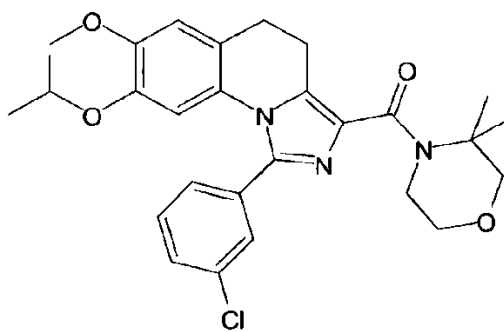
41



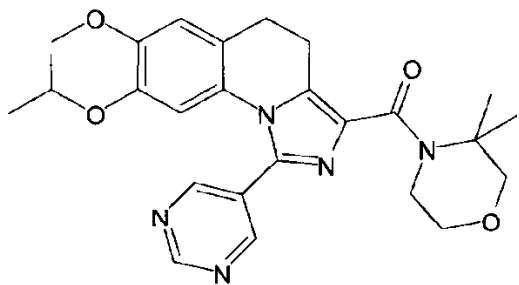
42



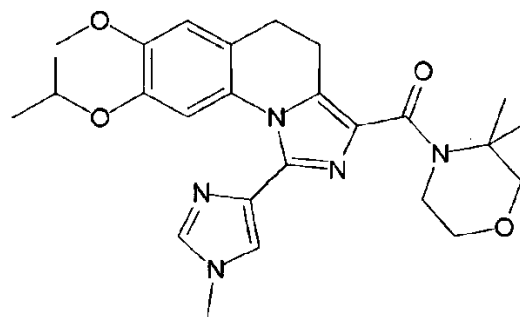
43



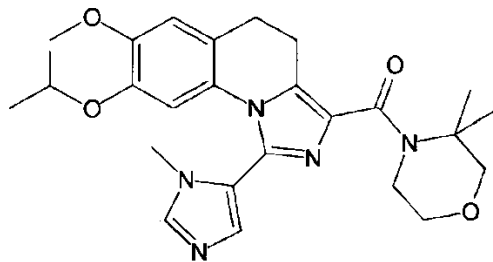
44



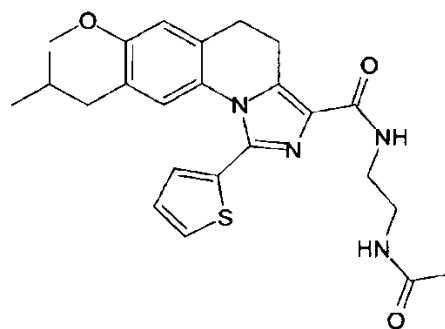
45



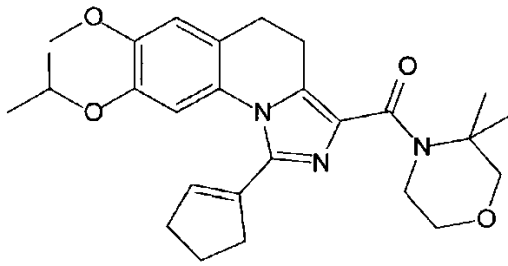
46



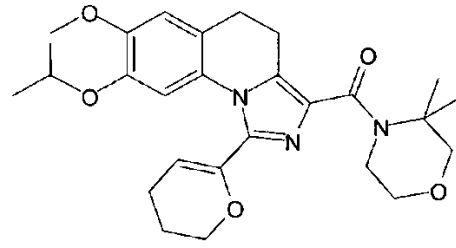
47



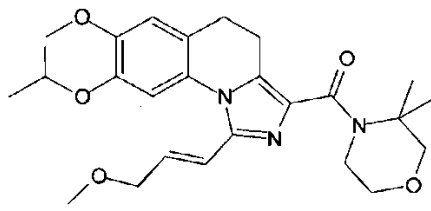
48



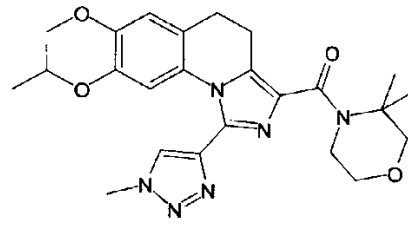
49



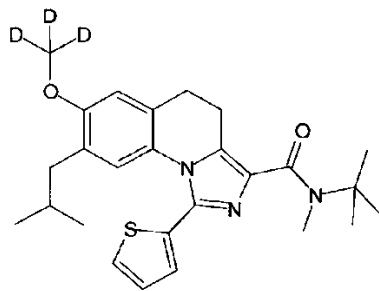
50



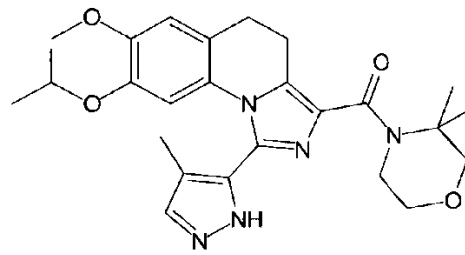
51



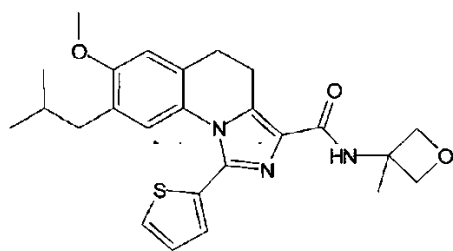
52



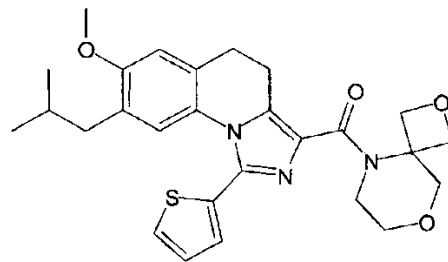
53



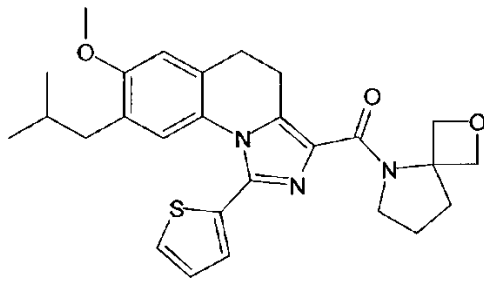
54



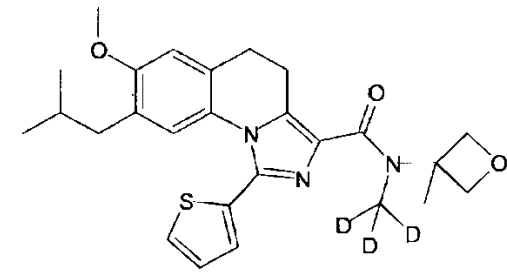
55



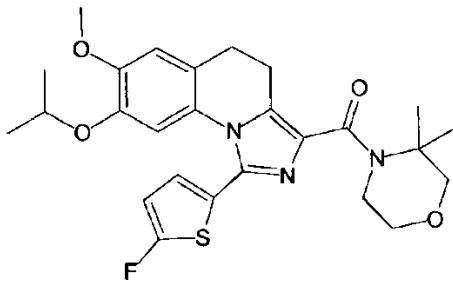
56



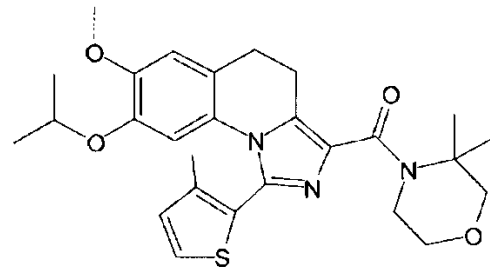
57



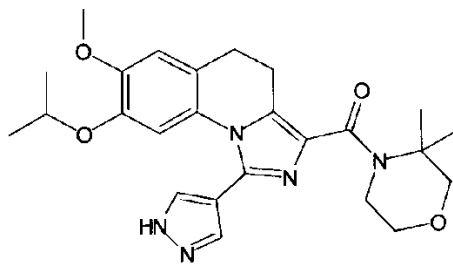
58



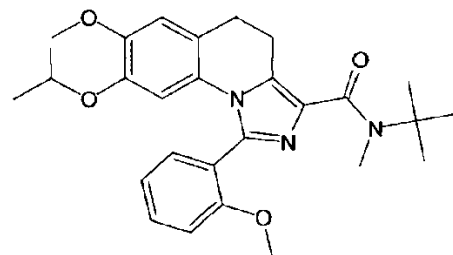
59



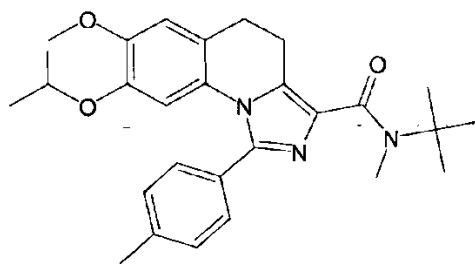
60



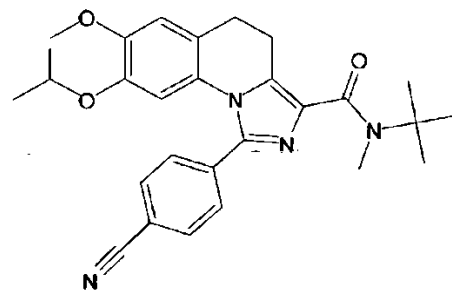
61



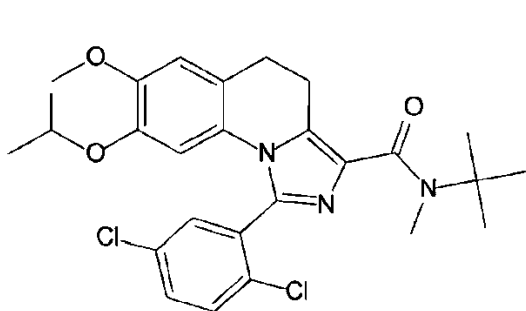
62



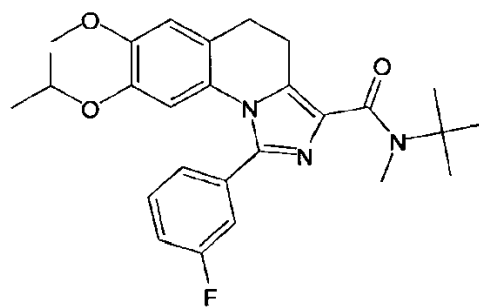
63



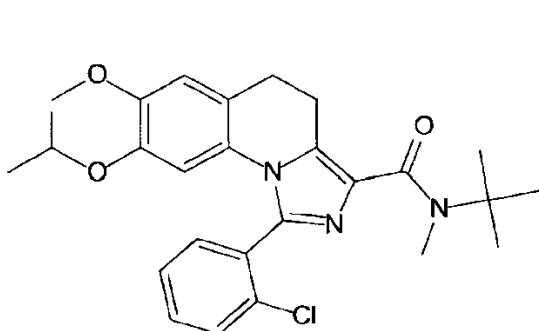
64



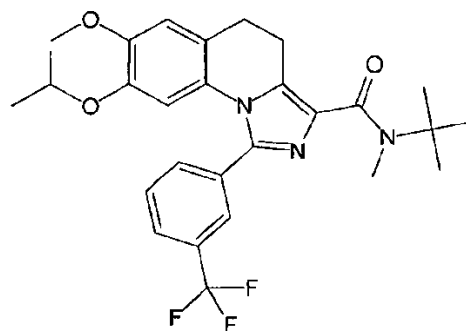
**65**



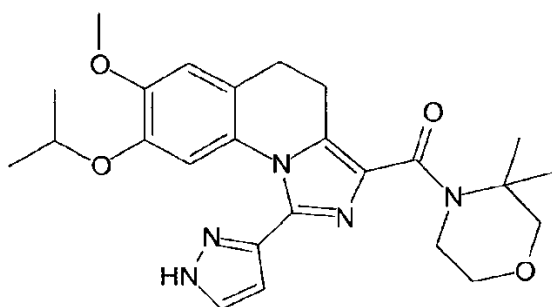
**66**



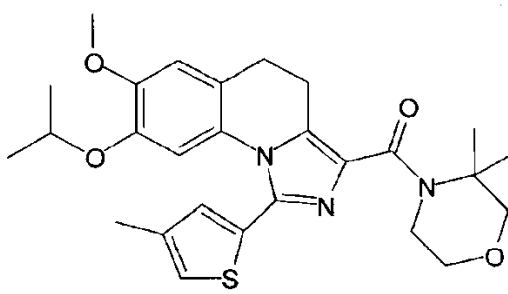
**67**



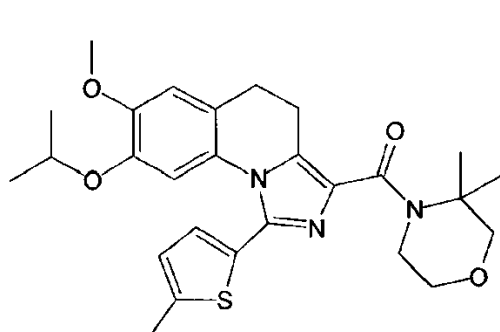
**68**



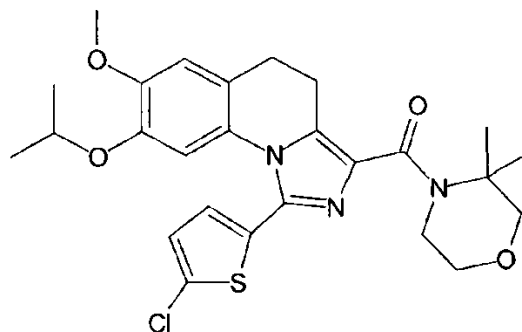
**69**



**70**

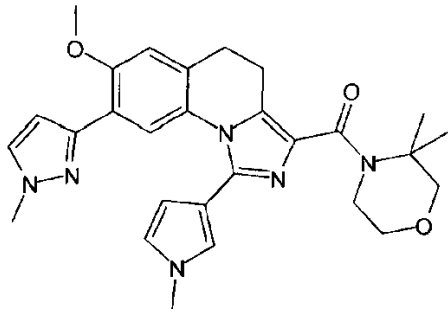


**71**

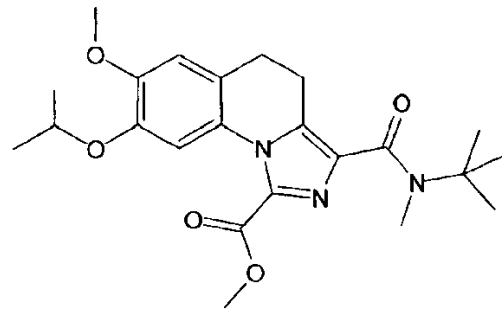


**72**

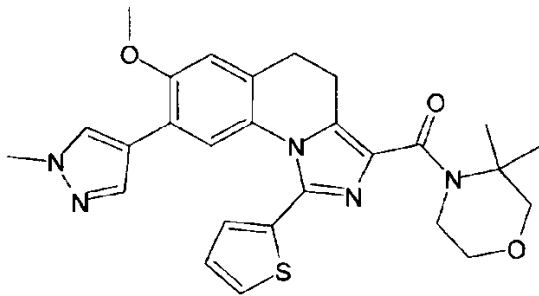




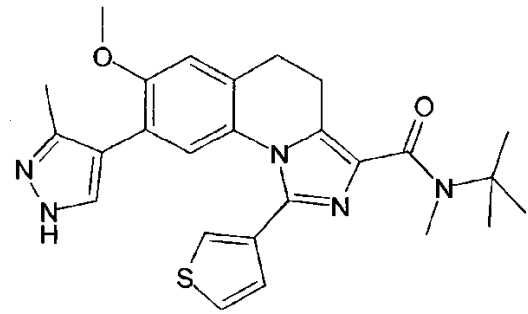
73



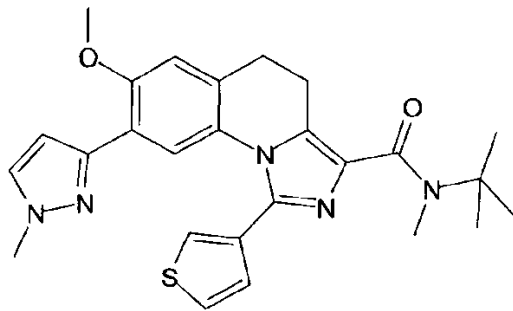
74



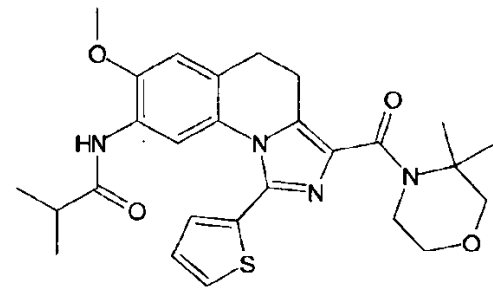
75



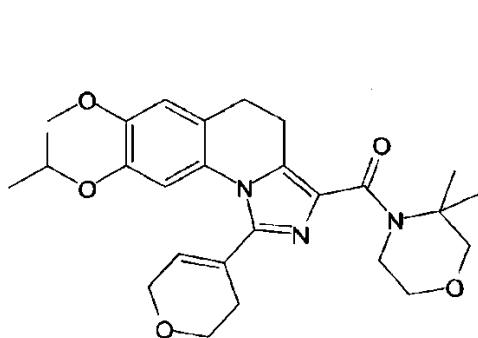
76



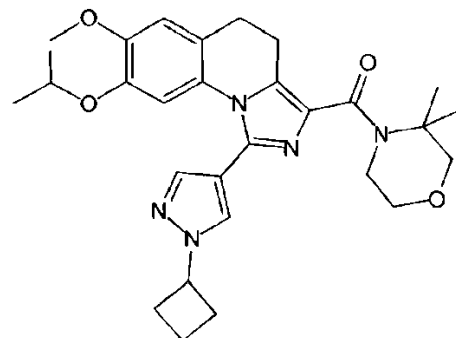
77



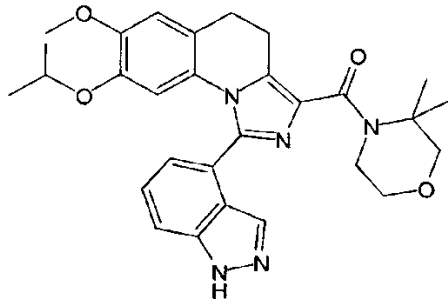
78



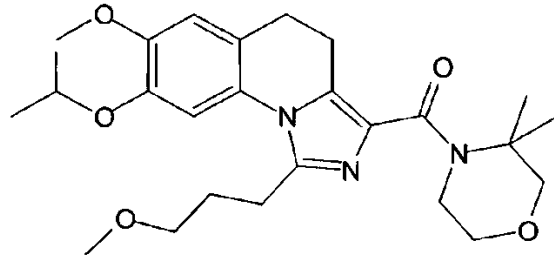
79



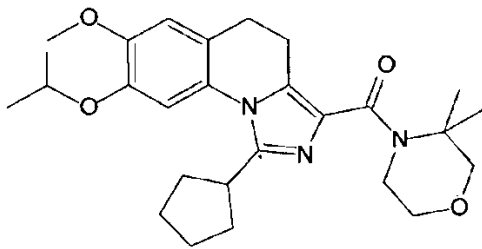
80



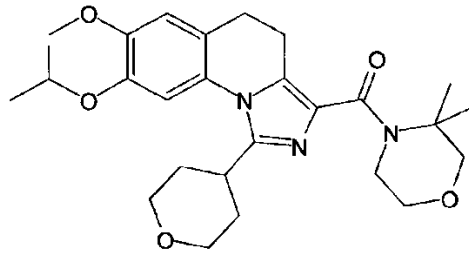
**81**



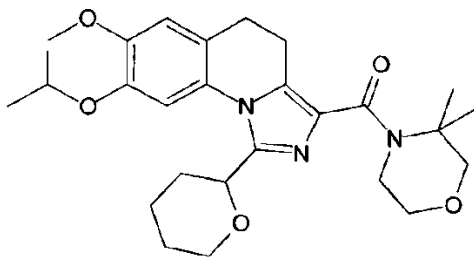
**82**



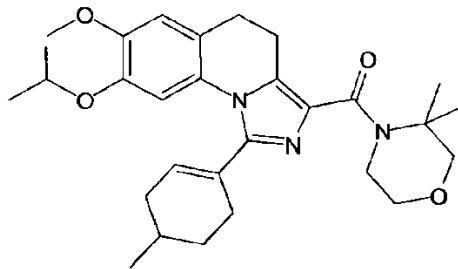
**83**



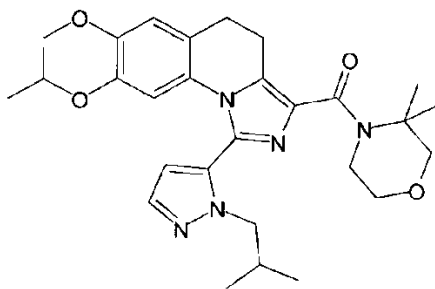
**84**



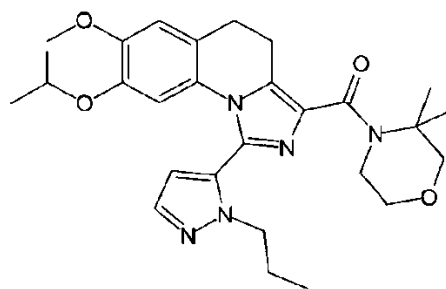
**85**



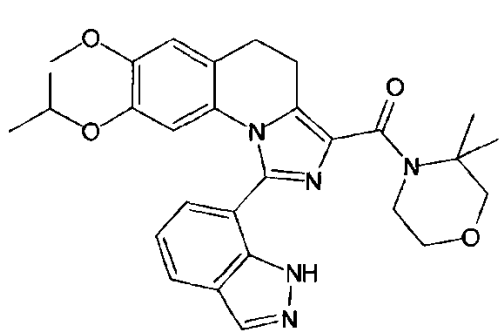
**86**



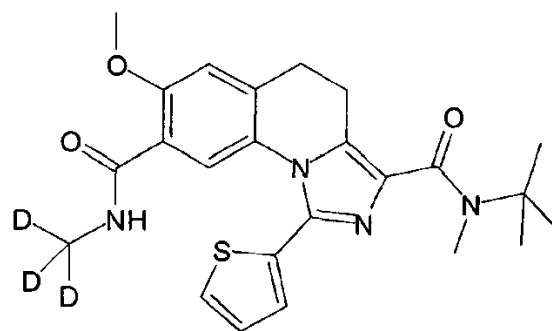
**87**



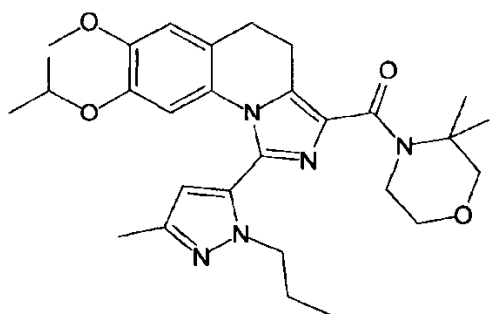
**88**



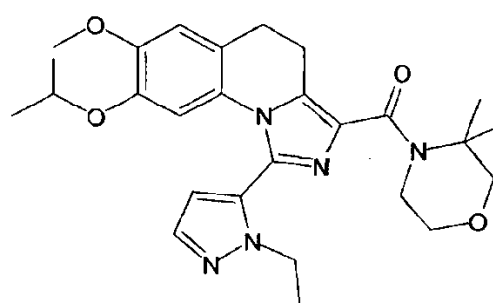
89



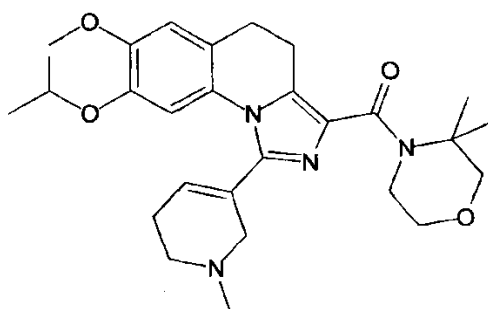
90



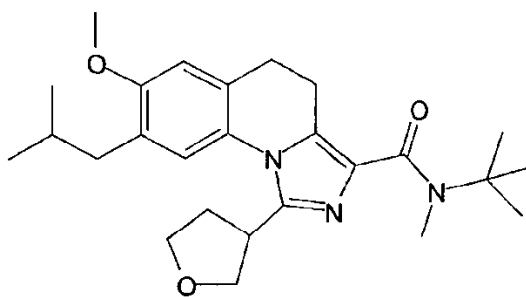
91



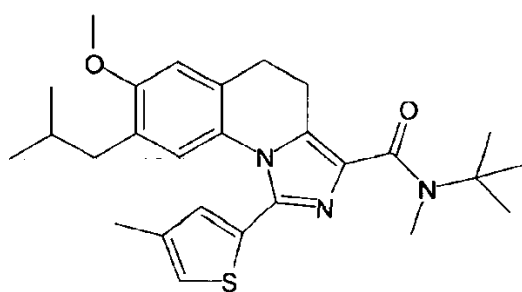
92



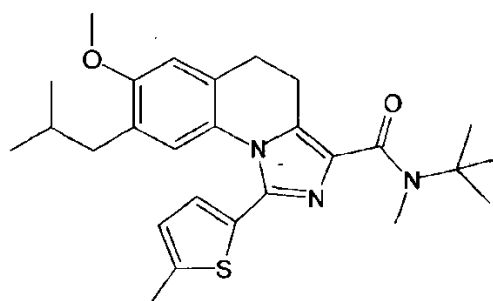
93



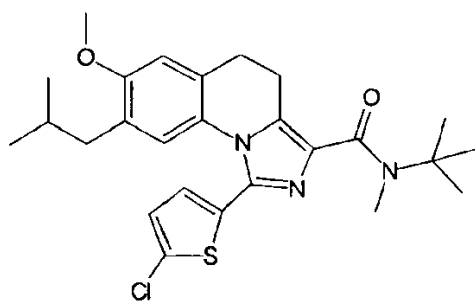
94



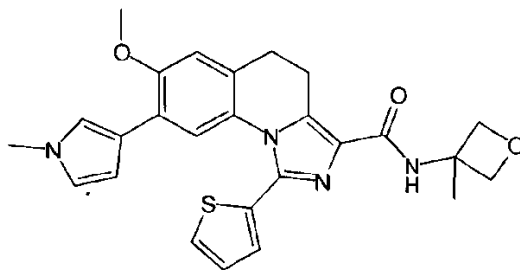
95



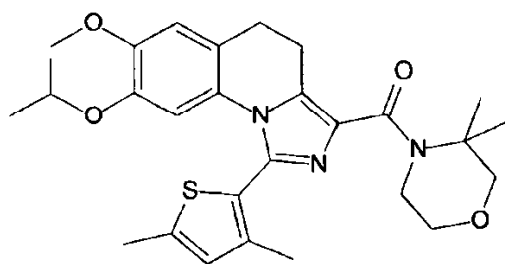
96



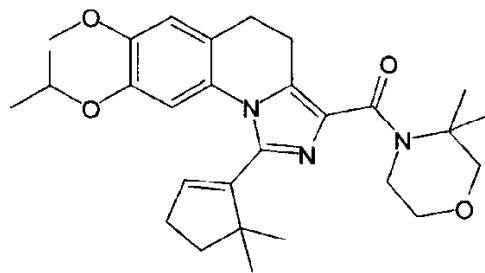
97



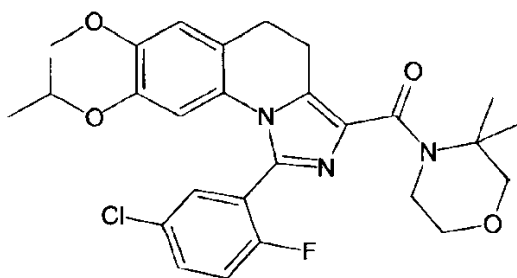
98



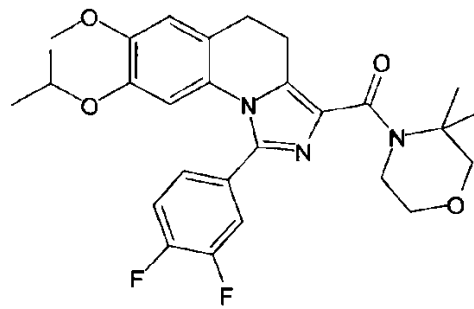
99



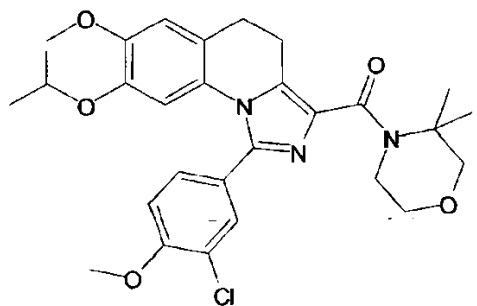
100



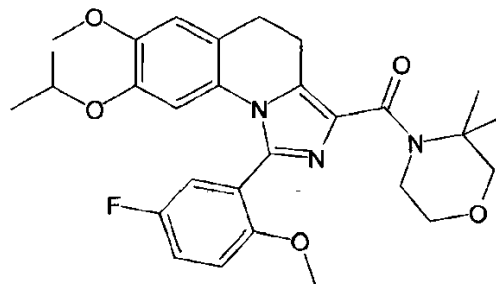
101



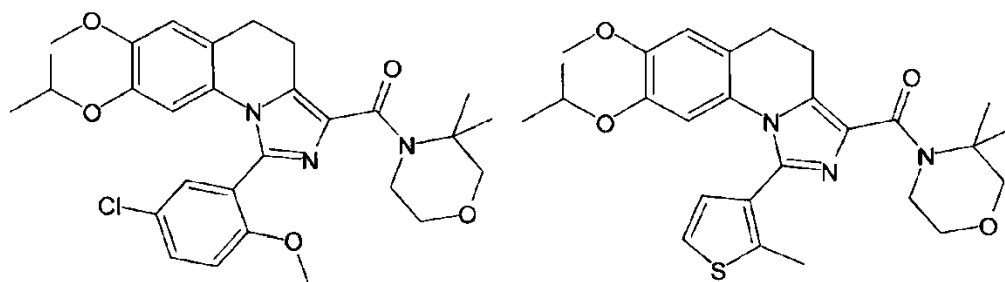
102



103

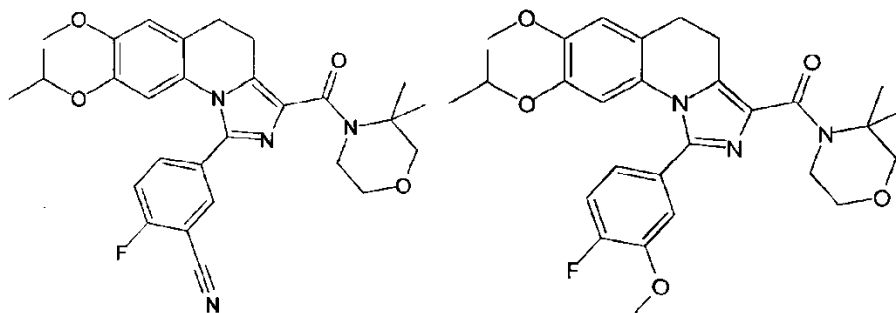


104



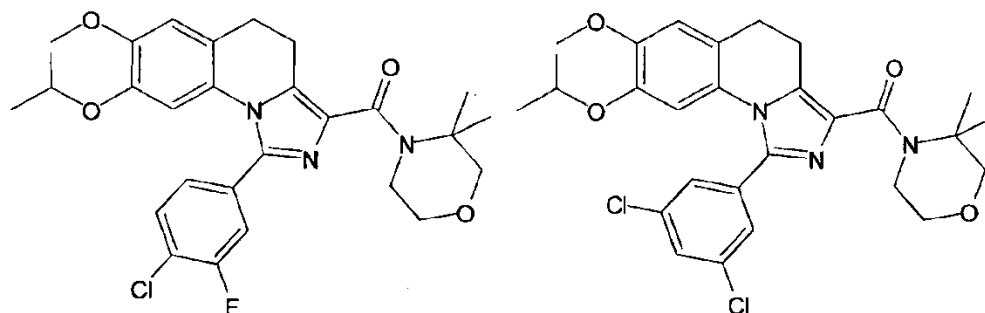
105

106



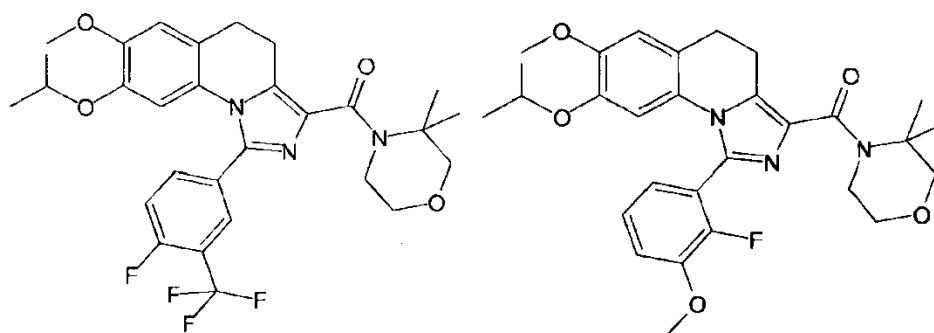
107

108



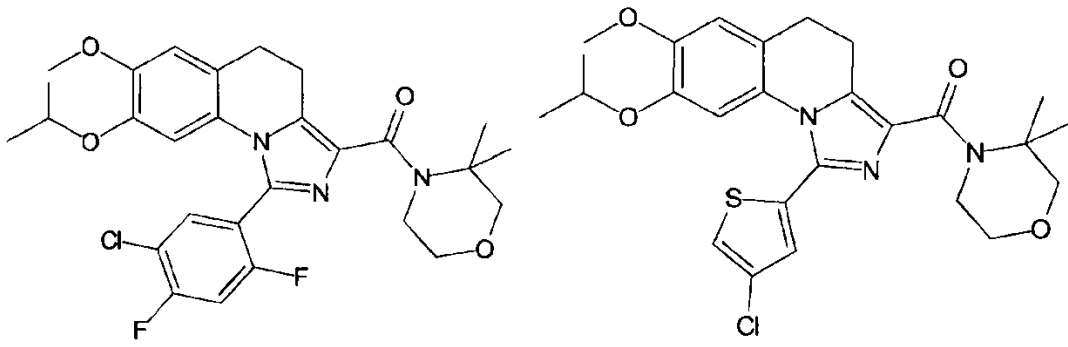
109

110



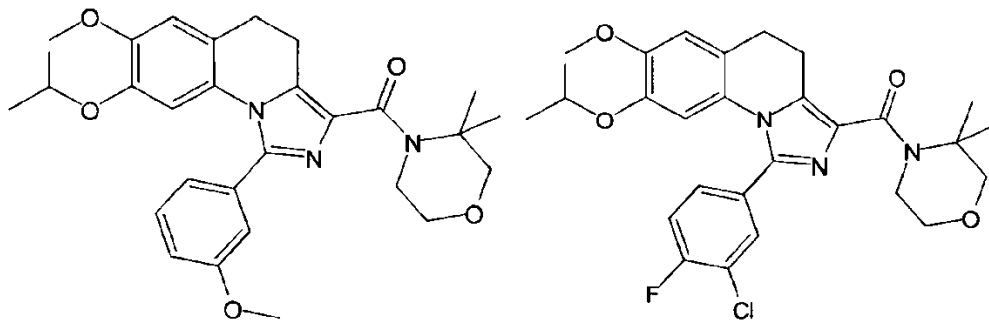
111

112



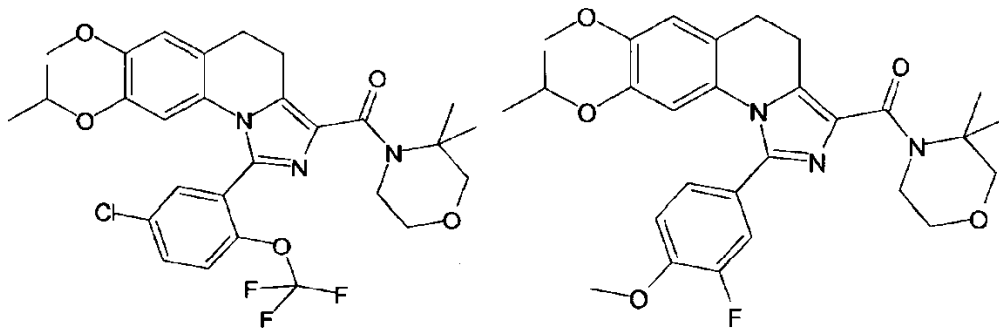
**113**

**114**



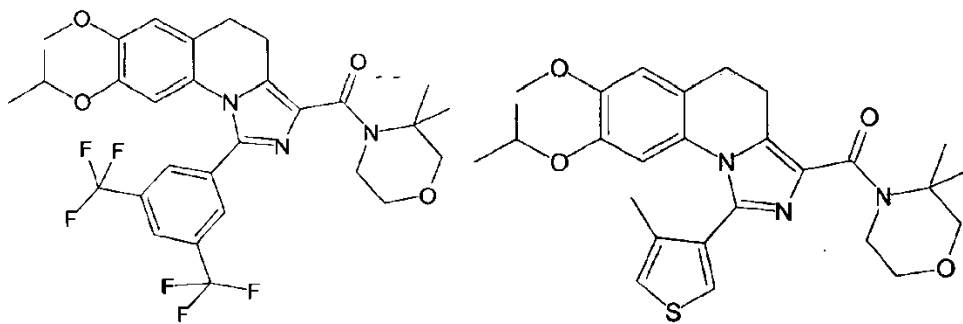
**115**

**116**



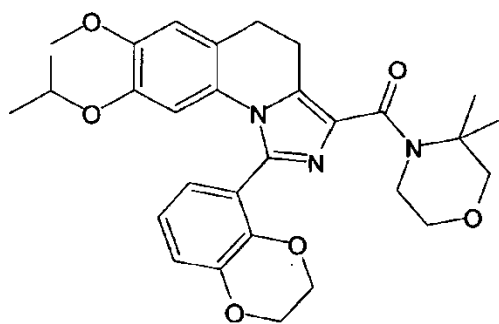
**117**

**118**

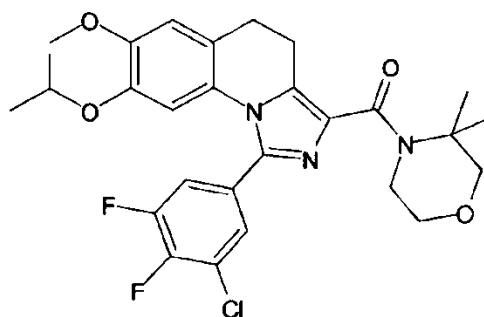


**119**

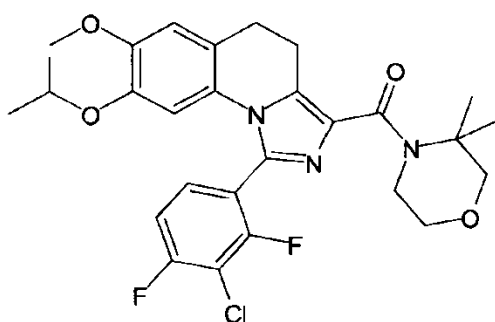
**120**



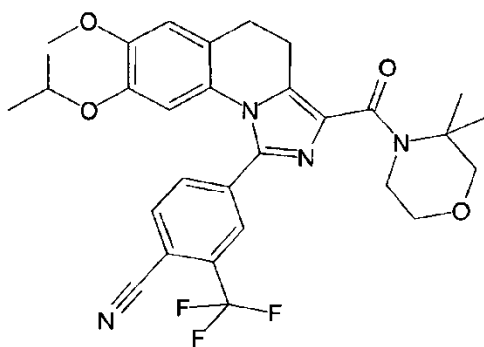
121



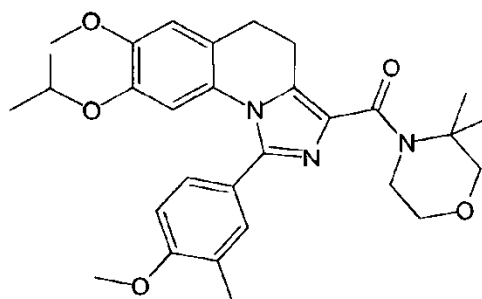
122



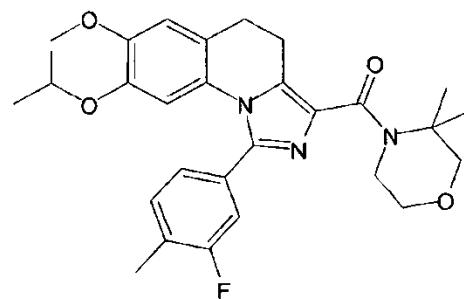
123



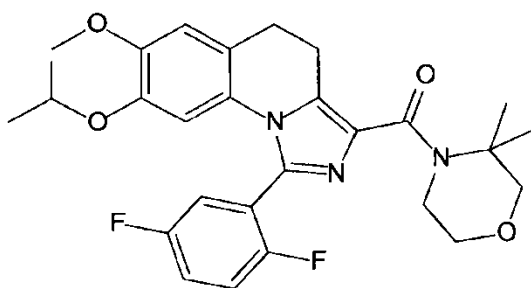
124



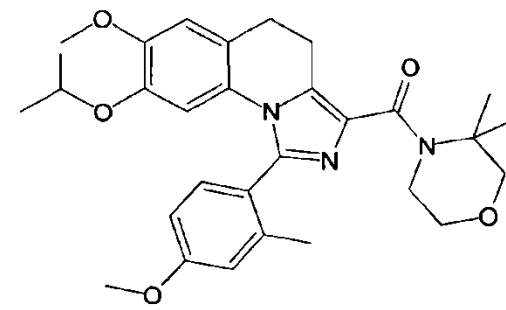
125



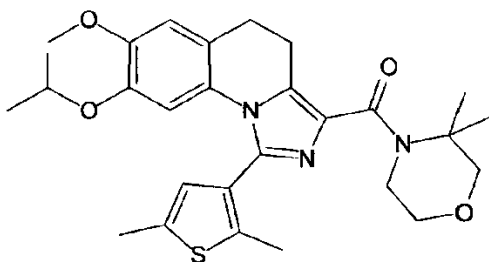
126



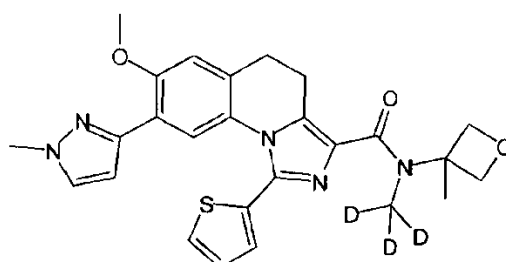
127



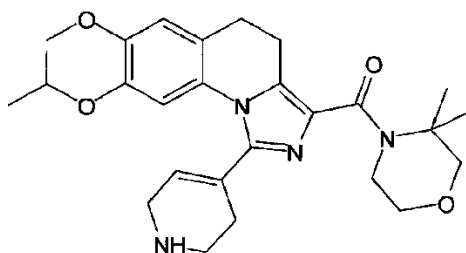
128



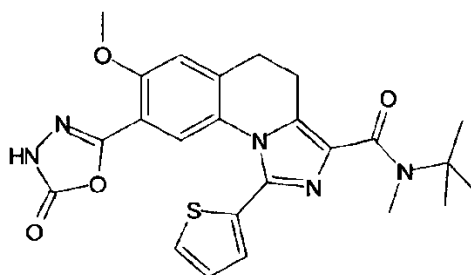
129



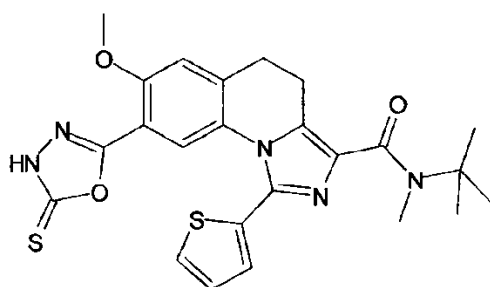
130



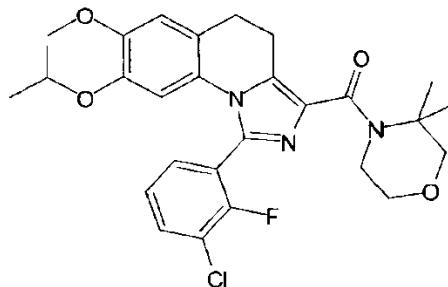
131



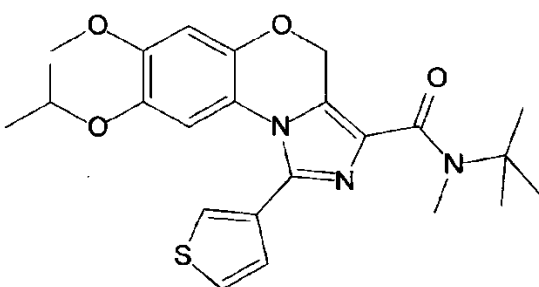
132



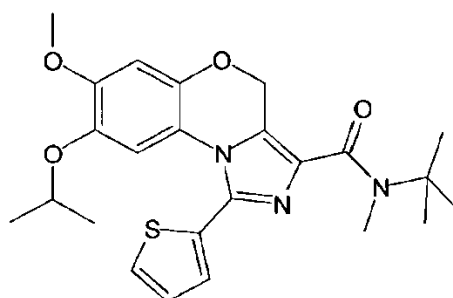
133



134

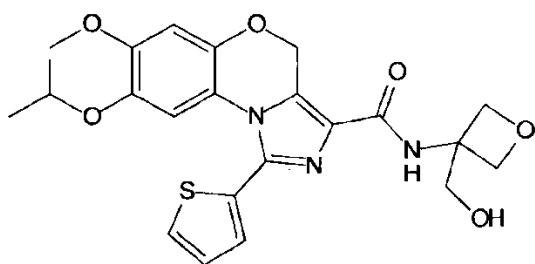


135

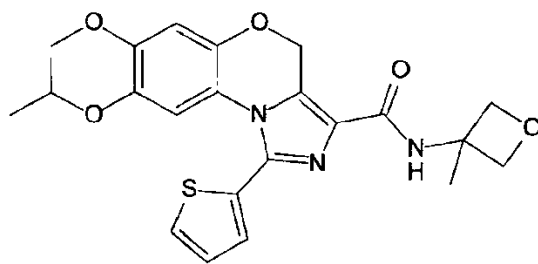


136

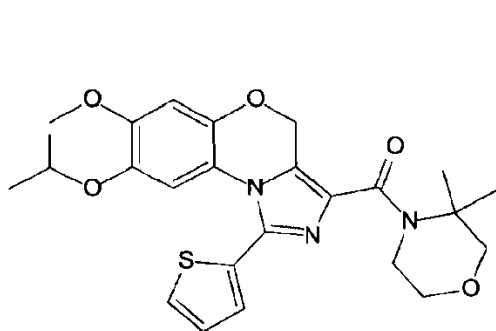




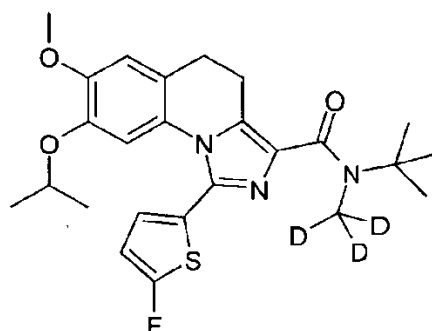
137



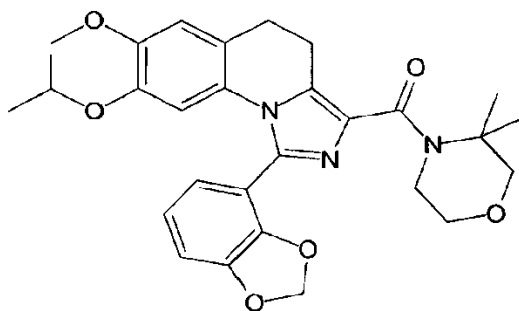
138



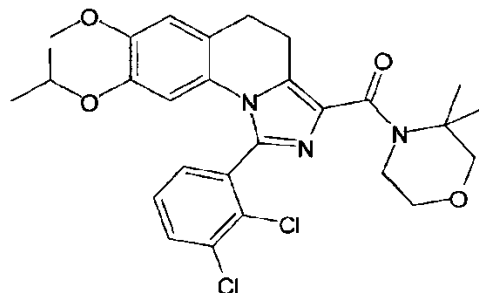
139



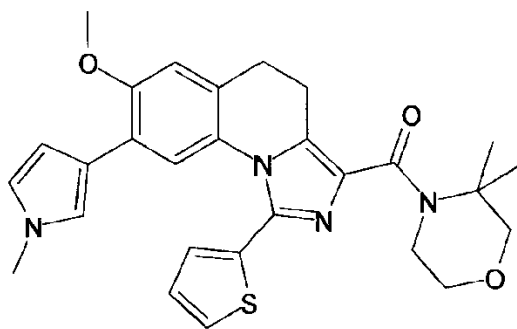
140



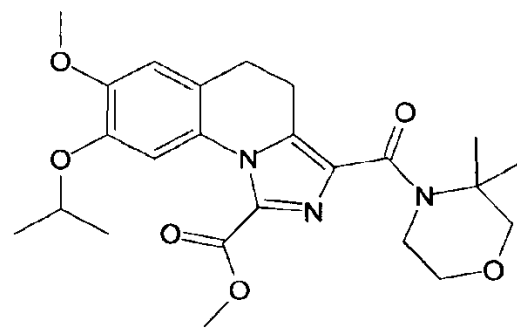
141



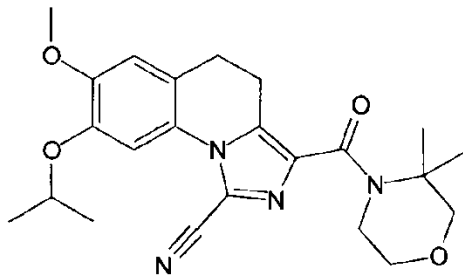
142



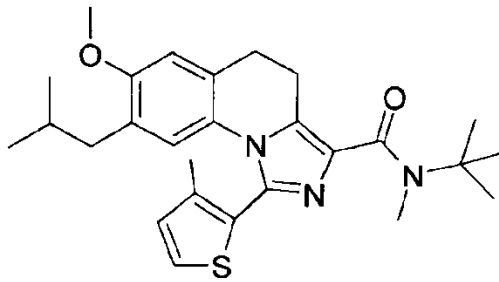
143



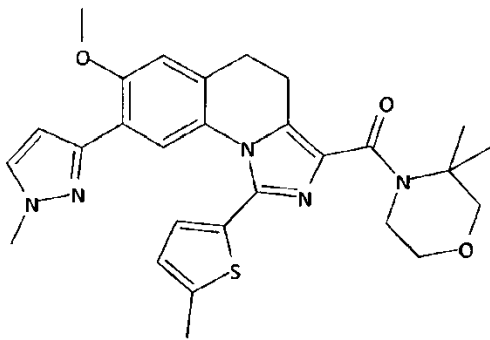
144



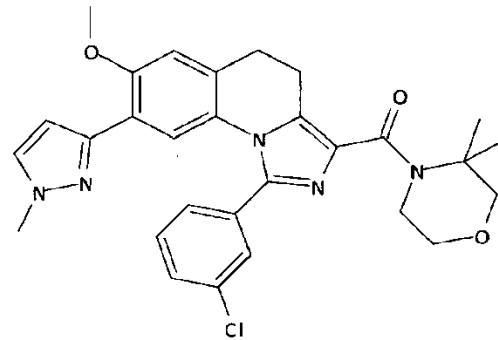
145



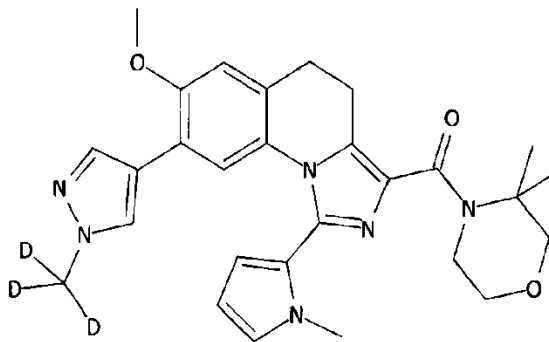
146



147



148



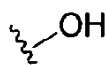
149.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los representados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Diversas representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo unido, radical, carga o contraión. Los expertos en la técnica saben que tales representaciones pretenden indicar que el heteroátomo está unido a hidrógeno (por ejemplo,



se entiende que es



10 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los Esquemas A-C a continuación. Se proporcionan ejemplos más específicos de compuestos preparados utilizando los Esquemas A-C en los Ejemplos a continuación.



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

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

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal no tóxica de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibidor activo del mismo.

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

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

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable. Formas de dosificación oral de ejemplo son cápsulas, tabletas, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

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

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se administran por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se usan parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se formulan en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Ejemplos de vehículos para la administración tópica de compuestos de este son aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxi-etileno, compuesto de polioxiopropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera

de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

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

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se combinan opcionalmente con los materiales de vehículo para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

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

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos para uso para agonizar FSHR alostéricamente, o un mutante de los mismos, de manera positiva en un paciente o en una muestra biológica que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto según la invención.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos de la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para uso para modular un receptor de FSH, particularmente en presencia de FSH. El término "modulación" indica cualquier cambio en la transducción de señal mediada por FSHR, que se basa en la acción de los compuestos inventivos específicos capaces de interactuar con el objetivo FSHR de tal manera que hace posible el reconocimiento, unión y activación. Los compuestos se caracterizan por una afinidad tan alta por FSHR, que asegura una unión fiable y preferiblemente una modulación alostérica positiva de FSHR. En ciertas realizaciones, las sustancias son mono-específicas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el único objetivo de FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" -sin limitarse a ellos- se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el objetivo, particularmente unión o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrófobo/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor y similares. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción receptor/ligando se caracteriza por alta afinidad, alta selectividad y mínima o incluso ninguna reactividad cruzada con otras moléculas diana para excluir impactos nocivos y perjudiciales para el sujeto tratado.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para uso para modular un receptor de FSH, y en particular de manera alostérica positiva, en donde un sistema capaz de expresar el receptor de FSH se pone en contacto, en presencia de FSH, con al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, en condiciones tales que dicho receptor de FSH está modulado. En ciertas realizaciones, la modulación es de una manera alostérica positiva. En ciertas realizaciones, el sistema es un sistema celular. En otras realizaciones, el sistema es una traducción in vitro que se basa en la síntesis de proteínas sin células vivas. El sistema celular se define como cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por lo tanto, el sistema celular puede seleccionarse del grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. En ciertas realizaciones, el método para modular un receptor de FSH se realiza in vitro. La enseñanza anterior de la presente especificación con respecto a los compuestos de fórmula (I), que incluye cualquiera de sus realizaciones, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales cuando se usan en el método para modular FSHR. La enseñanza anterior de la presente especificación con respecto a los compuestos de fórmula (I), que incluye cualquiera de sus realizaciones, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales cuando se usan en el método para modular FSHR.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo ensayos como los descritos en la presente o en la técnica anterior (véase, por ejemplo, el documento WO 2002/09706, que se incorpora aquí por referencia). En tales ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben preferiblemente y causan un efecto agonístico. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una actividad agonista de FSHR, tal como se expresa mediante un estándar  $EC_{50}$ , de menos de 5  $\mu$ M. En ciertas realizaciones, menos de 1  $\mu$ M. En ciertas

realizaciones, menos de 0.5  $\mu\text{M}$ . En ciertas realizaciones, menos de 0.1  $\mu\text{M}$ . "EC<sub>50</sub>" es la concentración efectiva de un compuesto a la que se obtendría el 50% de la respuesta máxima del obtenido con FSH.

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

En ciertas realizaciones, la invención se dirige a la estimulación del desarrollo folicular, inducción de la ovulación, hiperestimulación ovárica controlada, tecnología de reproducción asistida, que incluye fertilización in vitro, hipogonadismo masculino e infertilidad masculina, que incluye algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

Es otro objeto de la invención proporcionar compuestos para uso para tratar enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por actividad de FSHR, en donde al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos es administrado a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos para uso para tratar trastornos de fertilidad, en los que al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad efectiva como se definió anteriormente. En ciertas realizaciones, el tratamiento es una administración oral.

En ciertas realizaciones, los compuestos para uso pretenden lograr la inducción de la ovulación y/o la hiperestimulación ovárica controlada. En otra realización más, los compuestos para uso forman la base de un método para la fertilización in vitro que comprende las etapas de: (a) tratar a un mamífero de acuerdo con el método de tratamiento descrito anteriormente, (b) recoger óvulos de dicho mamífero, (c) fertilizar dicho óvulo, y (d) implantar dicho óvulo fertilizado en un mamífero huésped. El mamífero huésped puede ser el mamífero tratado (es decir, el paciente) o un sustituto. Las enseñanzas anteriores de la invención y sus realizaciones son válidas y aplicables sin restricciones a los métodos de tratamiento si es conveniente.

El método de la invención se puede realizar in vitro o in vivo. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse particularmente mediante ensayos in vitro, ya sea en el curso de una investigación o aplicación clínica. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos modulen la actividad de FSHR, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento in vitro se puede llevar a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular. En un aspecto preferido de la invención, se estimula una célula folicular para la maduración. Las células viables que quedan después del tratamiento se cuentan y procesan.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre varias vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señal, se pueden utilizar compuestos interactuantes para modular la señal. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para analizar las rutas de transducción de señales dependientes de FSHR en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

El uso de acuerdo con los párrafos previos de la memoria descriptiva puede realizarse en modelos in vitro o in vivo.

- La modulación puede controlarse mediante las técnicas descritas en el curso de la presente especificación. En ciertas realizaciones, el uso in vitro se aplica preferiblemente a muestras de seres humanos que padecen trastornos de la fertilidad. El ensayo de varios compuestos específicos y/o sus derivados hace posible la selección de ese ingrediente activo que sea más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis in vivo del derivado elegido se ajusta ventajosamente a la susceptibilidad y/o gravedad de la FSHR de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos in vitro. Por lo tanto, la eficacia terapéutica es notablemente mejorada. Además, la enseñanza posterior de la presente especificación relativa al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o control profiláctico o terapéutico se considera válida y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la modulación de la actividad FSHR si es conveniente.
- 5 La invención también se refiere a compuestos para uso de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento y/o control profiláctico o terapéutico de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de FSHR. En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para uso para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por FSHR.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos se pueden emplear además como intermedios para la preparación de otros ingredientes activos del medicamento. El medicamento se prepara preferiblemente de una manera no química, por ejemplo combinando el ingrediente activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con una única o más sustancias activas adicionales en una forma de dosificación apropiada.
- 15 Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el control de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por actividad FSHR. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o control de trastornos de fertilidad. La enseñanza anterior de la presente especificación con respecto a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de la misma, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de desórdenes de fertilidad.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o después de un inicio de la enfermedad una o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos anteriormente mencionados del uso de la invención se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o devuelve a la normalidad, parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de una enfermedad o afección patológica. El control se considera como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren en intervalos distintos, por ejemplo para aumentar la respuesta y erradicar por completo los patógenos y/o los síntomas de la enfermedad. Se pueden aplicar bien el compuesto idéntico o compuestos diferentes. Los métodos de la invención también pueden usarse para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados con la actividad de FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surgen y continúan. En ciertas realizaciones, los trastornos son trastornos de la fertilidad.
- 25 En el sentido de la invención, es aconsejable un tratamiento profiláctico si el sujeto posee alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, tales como una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente aprobada.
- 30 La invención se refiere además a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados farmacéuticamente utilizables, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.
- 35 Un "medicamento" en el sentido de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y puede usarse en profilaxis, terapia, seguimiento o postratamiento de pacientes que padecen enfermedades, que están asociados con la actividad FSHR, de tal manera que una modificación patógena de su estado general o del estado de regiones particulares del organismo pueda establecerse al menos temporalmente
- 40 En diversas realizaciones, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Puede lograrse un efecto sinérgico utilizando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro agente como ingrediente activo, que es otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto de diferentes andamios estructurales. Los ingredientes activos se pueden usar de forma simultánea o secuencial. Los presentes compuestos son adecuados para la combinación con agentes conocidos que inducen la fertilidad. En ciertas realizaciones, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH,  $\alpha$ -FSH (Gonal F),  $\beta$ -FSH, LH, hMG y 2-(4-(2-cloro-1,2-difeniletienil)-fenoxy)-citrato de N,N-dietil-etanamina (citrato de cloromifeno). Los expertos en la técnica conocen otros adyuvantes de la ovulación (véase, por ejemplo, el documento WO 2002/09706, que se incorpora aquí como referencia) y son útiles con los compuestos de la presente invención.
- 45
- 50
- 55

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que consiste en paquetes separados de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad efectiva de un ingrediente activo adicional. El kit comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a invertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe aquí. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que se han desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también continúa después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; medicamentos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, como una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, germen de maíz, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable disminuir la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se logra mediante el uso de una suspensión líquida de



material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

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

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan los ingredientes activos solos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también comprenden, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación opcionalmente también comprenden agentes reguladores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan los ingredientes activos solos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para modular alostéricamente la actividad de FSHR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para modular alostéricamente la FSHR, o un mutante de la misma, en una muestra biológica de manera positiva, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 Los compuestos de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor de FSH. Su selectividad para el receptor de FSH es de 3 a 10 veces superior al receptor de LH e incluso de 10 a 100 veces sobre el receptor de TSH mientras que  $EC_{50}$  o  $IC_{50}$  asciende a más de 10  $\mu$ M en receptores acoplados a proteína G no relacionados (GPCR) o no -GPCR objetivos. La presente invención comprende el uso de los compuestos de la invención en la regulación y/o modulación de la cascada de señales de FSHR, que se puede aplicar ventajosamente como herramienta de investigación, para diagnóstico y/o tratamiento de cualquier trastorno que surja de la señalización de FSHR.

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

15 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como reactivos de investigación comercial para diversas investigaciones médicas y usos de diagnóstico. Dichos usos pueden incluir, pero no se limitan a: uso como un estándar de calibración para cuantificar las actividades de agonistas de FSH candidatos en una variedad de ensayos funcionales; usar como reactivos de bloqueo en el escrutinio de compuestos aleatorios, es decir, al buscar nuevas familias de ligandos del receptor de FSH, los compuestos pueden usarse para bloquear la recuperación de los compuestos de FSH actualmente reivindicados; uso en la cocristalización con el receptor de FSHR, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unido a FSHR, permitiendo la determinación de la estructura del receptor/compuesto por cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en las que la FSHR se activa preferiblemente o tal activación se calibra convenientemente contra una cantidad conocida de un agonista de FSH, etc.; usar en ensayos como sondas para determinar la expresión de FSHR en la superficie de las células; y desarrollar ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos que se unen a FSHR.

20 Los compuestos de la invención pueden aplicarse ellos mismos y/o en combinación con mediciones físicas para el diagnóstico de la efectividad del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por FSHR es un enfoque nuevo y prometedor para un amplio espectro de terapias que provocan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en humanos o en animales. El impacto es de beneficio especial para combatir eficazmente la infertilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos que inducen la fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencian el efecto de FSH nativa tanto para la inducción de la ovulación como para la tecnología de reproducción asistida. Las nuevas entidades químicas activas y biodisponibles de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento para los médicos.

25 Los compuestos de la invención son activos en la selección primaria (CHO con o sin FSH), selectivos en exploración secundaria (sin actividad o baja contra TSHR y LHR) y potentes en el ensayo de estradiol de células de la granulosa. Ni hERG ni ningún efecto tóxico se pudieron observar in vitro.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos para uso para la fertilización in vitro que comprende los pasos de:

- (a) tratar a un mamífero de acuerdo con el método descrito anteriormente,
- 50 (b) recoger óvulos de dicho mamífero,
- (c) fertilizar dichos óvulos, e
- (d) implantar dichos óvulos fertilizados en un mamífero huésped.

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

55

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

- 5 La modulación de FSHR, o un mutante de la misma, en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

#### Ejemplificación

- 10 Como se representa en los ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

Los números de compuesto utilizados en los ejemplos a continuación corresponden a los números de compuesto expuestos supra.

- 15 Se registró  $^1\text{H}$  RMN en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, usando una señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se informan en ppm con respecto a la señal del disolvente residual ( $\delta = 2.49$  ppm para  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-d}_6$ ). Los datos de  $^1\text{H}$  RMN se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

- 20 El análisis de LCMS se realizó en las siguientes condiciones:

- Método A (LC rápida): se usó un paquete Shimadzu Shim-XR-ODS, 3.0 x 30 mm, 2.2  $\mu\text{m}$ , a una temperatura de 50°C y a una velocidad de flujo de 1.5 mL/min, inyección de 2  $\mu\text{L}$ , fase móvil: (A) agua con 0.1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0.1% de ácido fórmico; tiempo de retención dado en minutos. Detalles del método: (I) se ejecuta en una bomba binaria G1312B con detector de matriz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de electroaspersión de iones positivos y negativos con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 15-95% (B) en un gradiente lineal de 2.2 min (II) mantenido durante 0.8 min a 95% (B) (III) disminución de 95-15% (B) en un 0.1 min lineal pendiente de gradiente (IV) durante 0.29 min en 15% (B)

Método B: A: TFA al 0.1% en  $\text{H}_2\text{O}$ , B: TFA al 0.1% en ACN:

Tiempo de ejecución: 6.5 min

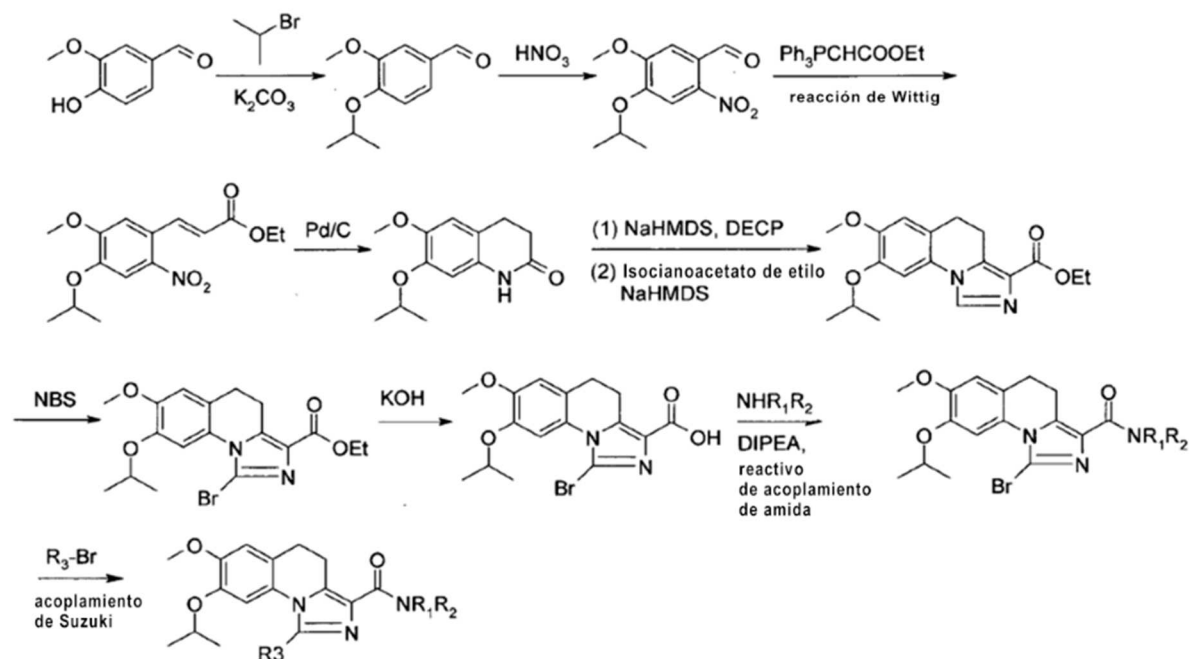
- 30 Velocidad de flujo: 1.0 mL/min

Gradiente: 5-95% B en 4.5 min, longitud de onda 254 y 215 nm.

Columna: Waters Sunfire C18, 3.0x50 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , modo +ve

Escaneo de masas: 100-900 Da

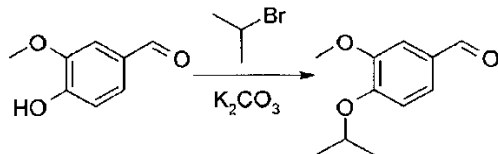
#### Esquema 1



### Ejemplo 1

tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazona.[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (11)

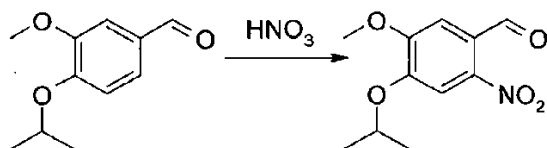
#### 5 Etapa 1: 4-Isopropoxi-3-metoxi-benzaldehído



A 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (100 g, 0.66 mol) en DMF (400 mL), se añadió  $K_2CO_3$  (200 g, 1.45 mol, 2.2 eq.) y 2-bromopropano (162 g, 1.32 mol, 2 eq.) y la reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 3 L de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 4) y la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró para dar el producto crudo.

10

#### Etapa 2: 4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído

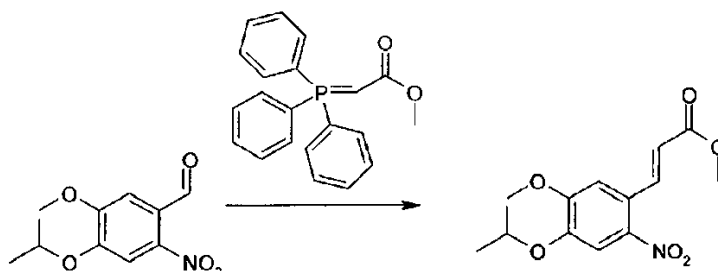


El  $HNO_3$  concentrado (500 mL) se enfrió a 10°C y se añadió 4-isopropoxi-3-metoxi-benzaldehído gradualmente en 2 horas. Después de que se completó la adición, el sistema se agitó durante otras 2 h, y se añadió NaOH acuoso para ajustar el pH a 7. El sólido generado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el producto.

15

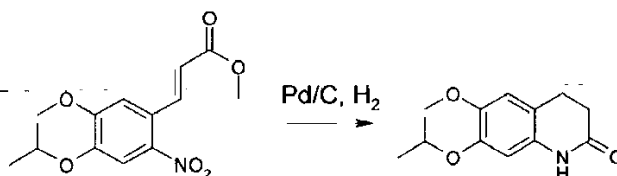
$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.34 (d, J = 13.8 Hz, 6H).

#### Etapa 3: (2-trans)-3-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrofenil) acrilato de metilo



5 A una solución en agitación de 4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (19 g, 0.0553 mol) en tolueno (150 mL) bajo N<sub>2</sub>, se añadió acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (24.0 g, 0.0719 mol). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna usando éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto deseado (17 g, 74%) como un sólido amarillo pálido.

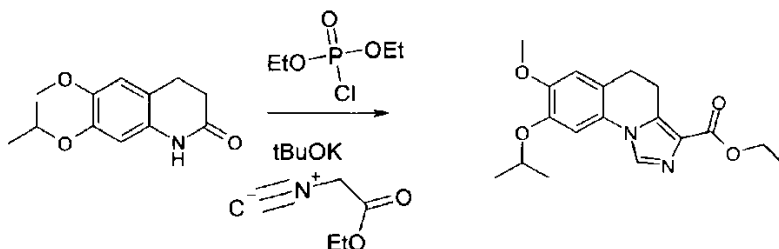
Etapa 4: 7-Isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



10 Se añadió Pd/C (10%, 1.3 g) a la suspensión agitada de (2-trans)-3-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de metilo (22 g) en etanol:acetato de etilo (100 mL: 100 mL) bajo burbujeo de N<sub>2</sub>. La mezcla se hidrogenó a 5 kg/cm<sup>2</sup> de presión de H<sub>2</sub> a 65°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con metanol (200 mL). El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se arrastró con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo (50 mL), y se filtró para producir (14 g, 80%) el compuesto deseado como un sólido amarillo.

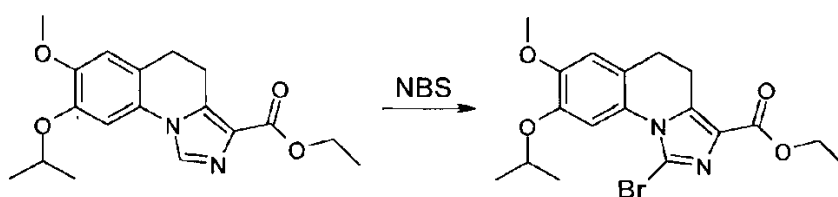
15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 9.74 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Etapa 5: Éster etílico del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



20 A una solución en agitación de 7-isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (18 g, 0.0765 mol) en THF (350 mL) en nitrógeno, se añadió tert-butoxido de potasio sólido (9.4 g, 0.0842 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se añadió clorofosfato de dietilo (14.3 mL, 0.0994 mol) a 0°C y se continuó agitando durante 45 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió luego a -35°C. Se añadió isocianoacetato de etilo (9.18 mL, 0.084 mol) gota a gota seguido de solución de tert-butoxido de potasio (1 M en THF, 84 mL, 0.0842 moles). Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la solución de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para producir el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (29 g, crudo, 49%).

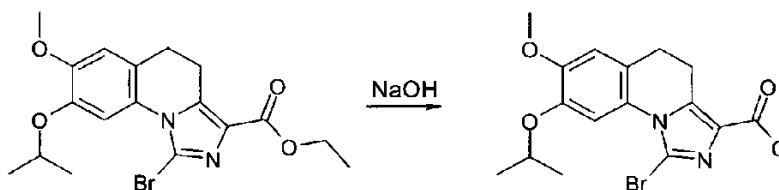
Etapa 6: Éster etílico del ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



A una solución en agitación de éster etílico de ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (8 g, 0.0242 mol) en acetonitrilo (80 mL) bajo  $N_2$ , se añadió N-bromosuccinimida (4.7 g, 0.0266 mol) en lotes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía de columna con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones del producto se evaporaron a sequedad y el sólido se purificó adicionalmente con suspensión con acetato de etilo al 1% en éter de petróleo (100 mL), se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (7.2 g, 73%)

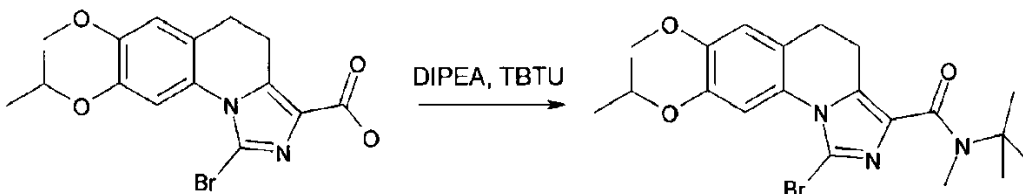
$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.30-1.26 (t, 3H & d, 6H).

Etapa 7: Ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



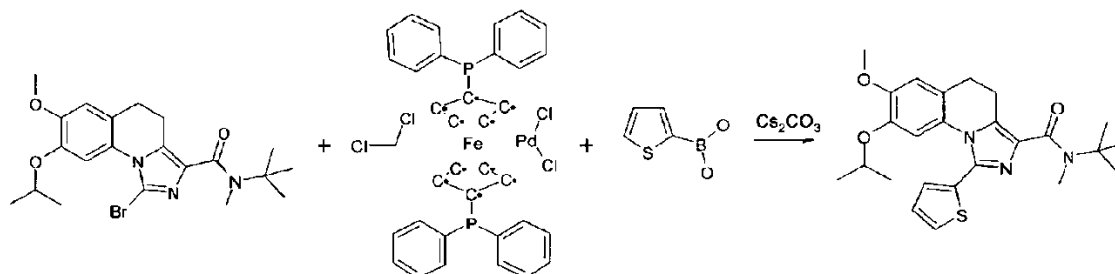
A ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (1.00 g, 2.44 mmol; 1.00 eq.) en etanol (0.50 ml; 8.86 mmol; 3.62 eq.) y THF (0.50 ml; 6.17 mmol; 2.53 eq.) se añadió hidróxido de sodio 1N (2.44 ml; 4.89 mmol; 2.00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y redisolvió en DCM. Se añadió agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con HCl 1N. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró para proporcionar el producto puro como un sólido blanco.

Etapa 8: Tert-butil-metilamida del ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (4)



A ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (100.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.) en DCM (0.50 ml; 7.80 mmol; 29.74 eq.) se añadió DIPEA (0.09 ml; 0.52 mmol; 2.00 eq.), N-metil-tert-butilamina (45.73, mg, 0.52 mmol, 2 eq.) y TBTU (84.22 mg, 0.26 mmol), 1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (118 mg, 90%) como un sólido blanquecino.

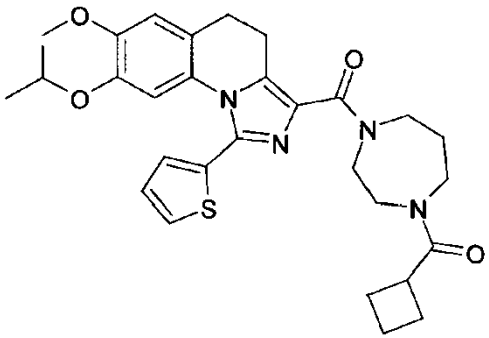
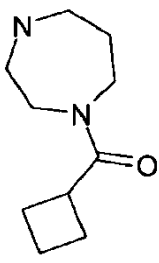
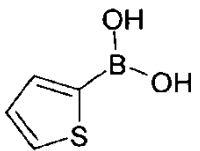
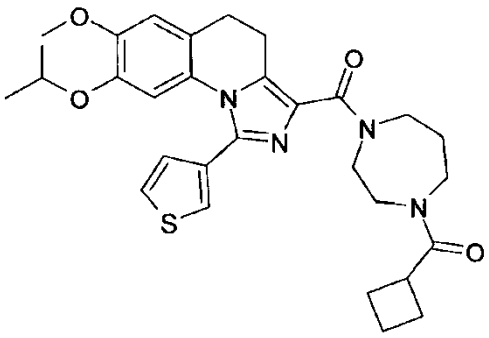
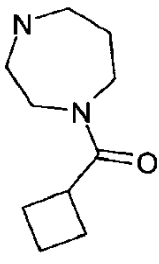
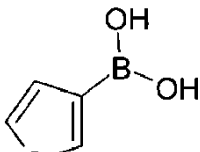
Etapa 9: Tert-butil-metilamida del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (11)

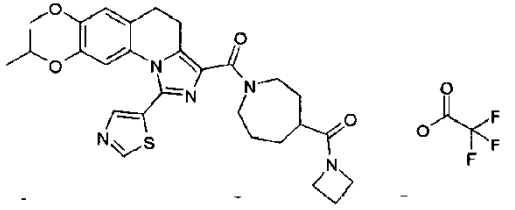
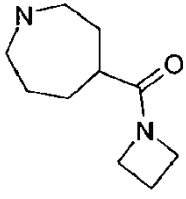
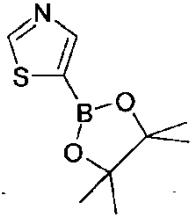
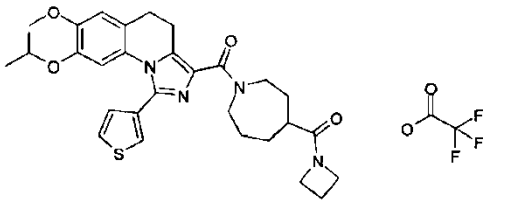
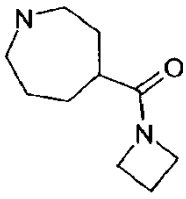
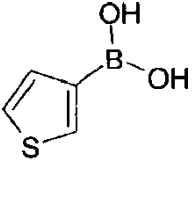
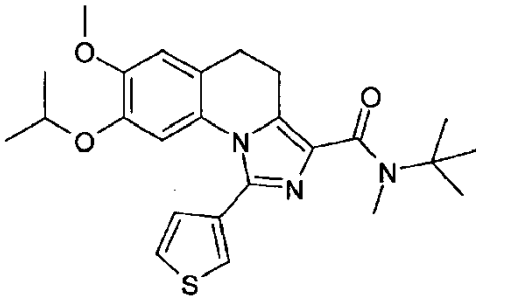
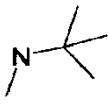
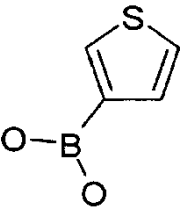


A tert-butil-metil-amida del ácido 1-Bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (30.00 mg; 0.07 mmol; 1.00 eq.) en un vial de microondas se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) complejo con diclorometano (1:1) (5.44 mg; 0.01 mmol; 0.10 eq.), ácido 2-tiofenoborónico (17.05 mg; 0.13 mmol; 2.00 eq.), carbonato de cesio (0.07 ml; 0.13 mmol; 2.00 eq.) (solución 3 molar en agua) y dioxano (0.70 ml; 8.22 mmol; 123.33 eq.). El recipiente se selló, se sometió a vacío y se llenó con nitrógeno (3 veces). La reacción se calentó en el microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (30.2 mg, 78%) como un sólido blanco.

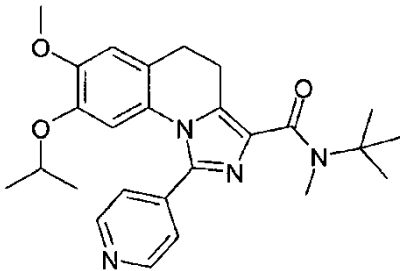
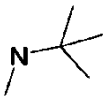
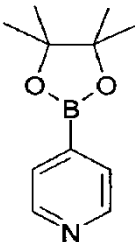
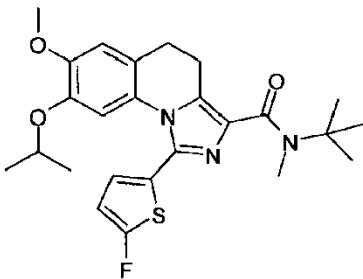
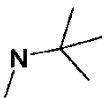
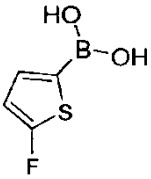
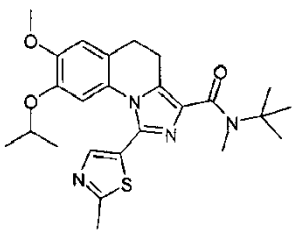

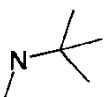
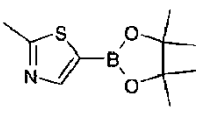
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J = 5.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.99 (dt,  $J = 12.2, 6.1$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.18 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H).  $m/z = 454$  [M+H]

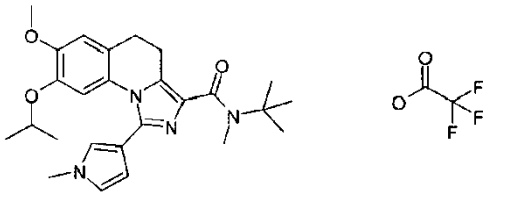

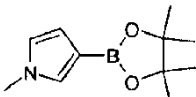
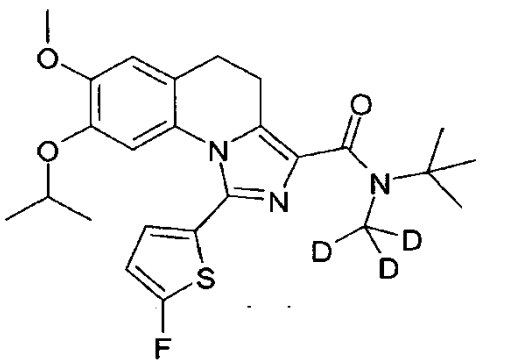
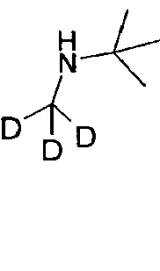
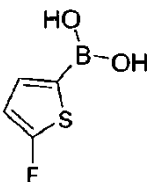
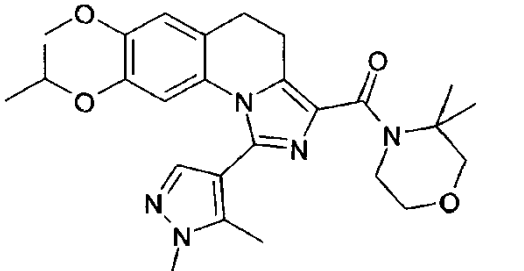
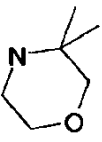
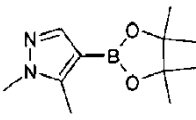
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo 1.

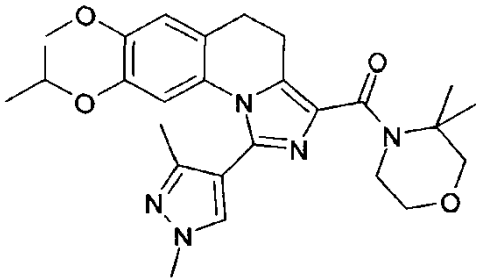
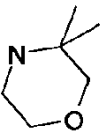
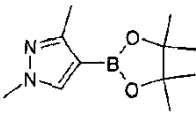
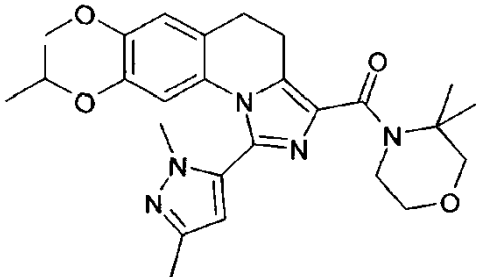
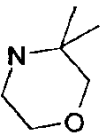
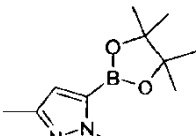
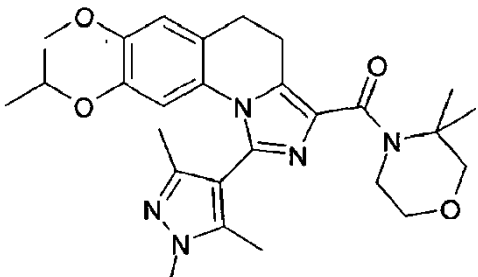
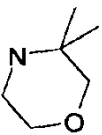
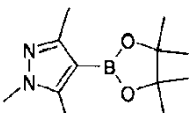
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p>(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (7)</p>			<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, <math>\text{ACN}-d_3</math>) <math>\delta</math> ppm 1.10 (d, <math>J=6.1</math> Hz, 6 H), 1.66 - 1.89 (m, 3 H), 1.99 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 1 H), 2.05 - 2.29 (m, 4 H), 2.76 - 2.89 (m, 2 H), 3.01 - 3.16 (m, 2 H), 3.36 (dt, <math>J=12.5, 8.5</math> Hz, 1 H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 - 3.76 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 - 4.18 (m, 3 H), 6.64 - 6.71 (m, 1H), 6.96 (s, 1 H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 1 H). <math>m/z = 549</math> [M+H]</p>
 <p>(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (6)</p>			<p><math>m/z = 549</math> [M+H] Rt= 3.00 min (Método A)</p>

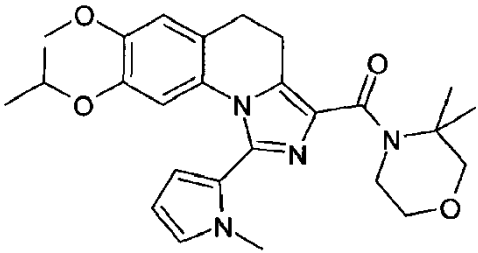
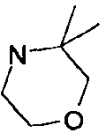
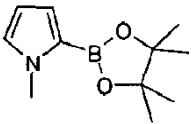
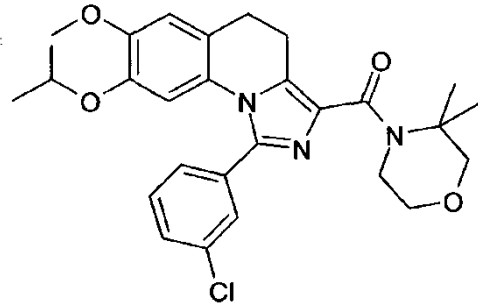
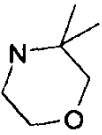
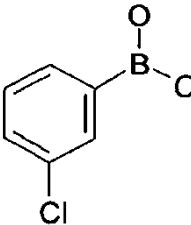
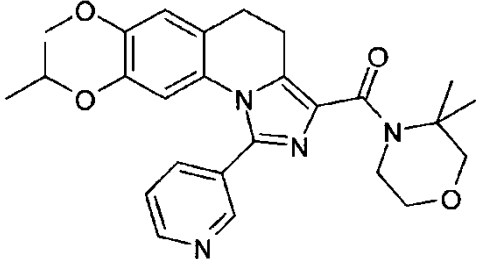
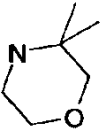
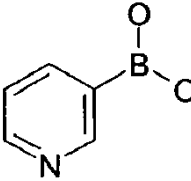
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p>trifluoroacetato de [4-(Azetidina-1-carbonil)-azepan-1-il]-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiazol-5-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (9)</p>			<p>m/z= 550 [M+H] Rt= 3.31 min (Método B)</p>
 <p>Trifluoroacetato de [4-(Azetidina-1-carbonil)-azepan-1-il]-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (10)</p>			<p>m/z= 549 [M+H] Rt= 3.44 min (Método B)</p>
 <p>tert-butil-metilamida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico de (5)</p>			<p>m/z= 454 [M+H] Rt= 2.85 min (Método A)</p>

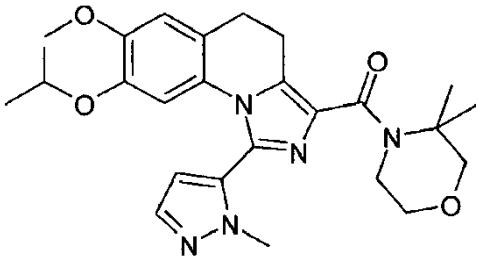
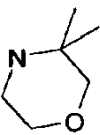
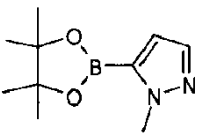
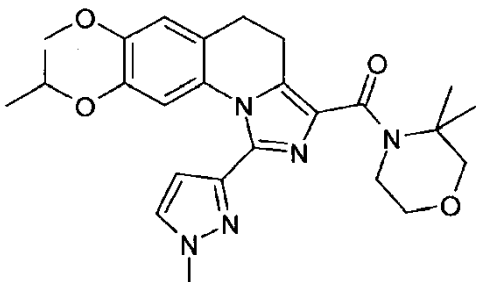
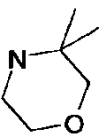
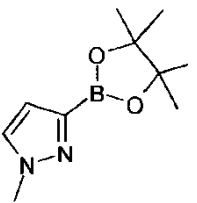
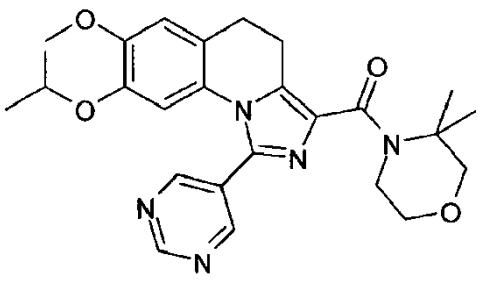
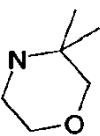
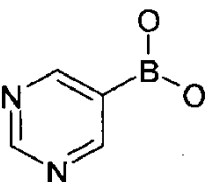


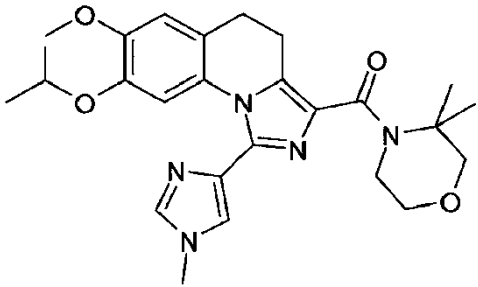
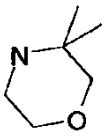
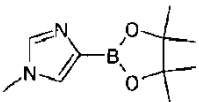
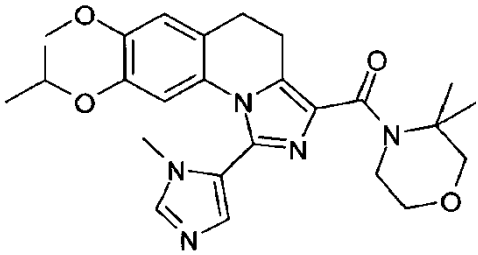
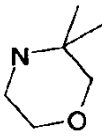
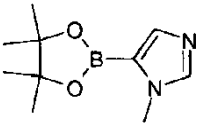
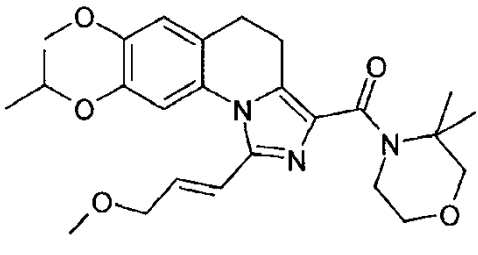
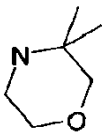
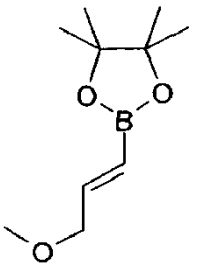
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p>tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-piridin-4-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (13)</p>			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.80 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 449 [M+H]
 <p>tert-butil-metil-amida del ácido 1-(5-Fluoro-tiofen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (14)</p>			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.14 (dt, <i>J</i> = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 472 [M+H]
 			<i>m/z</i> = 469 [M+H] Rt = 3.90 min (Método B)
<p>trifluoroacetato de tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(2-metil-tiazol-5-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (16)</p>			

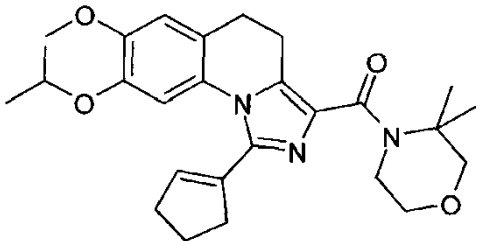
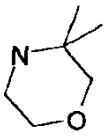
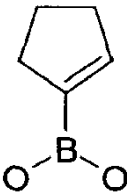
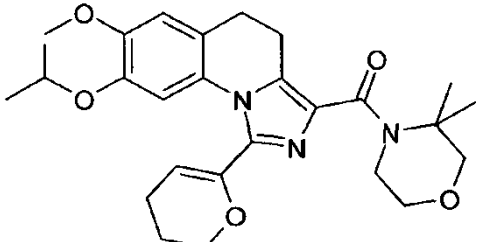
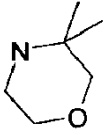
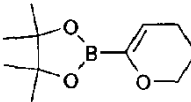
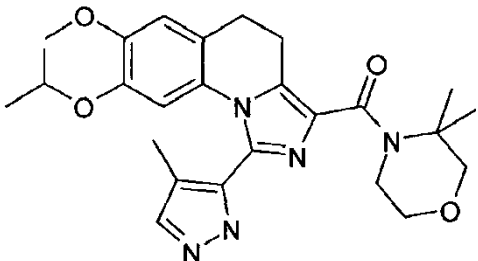
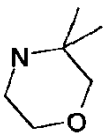
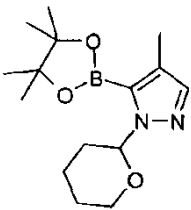
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 703 722 817">trifluoroacetato de tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (15)</p>			<p data-bbox="1230 423 1406 506">m/z= 451 [M+H] Rt= 4.00 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1308 722 1391">tert-butil-metil-amida del ácido 1-(5-Fluoro-tiopen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ( 140)</p>			<p data-bbox="1230 860 1406 943">m/z= 475 [M+H] Rt= 4.46 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1800 722 1883">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-1-sopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (35)</p>			<p data-bbox="1230 1431 1430 1901"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.07 (dt, J= 12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.22 (d, J= 6.1 Hz, 6H). m/z= 494 [M+H]</p>

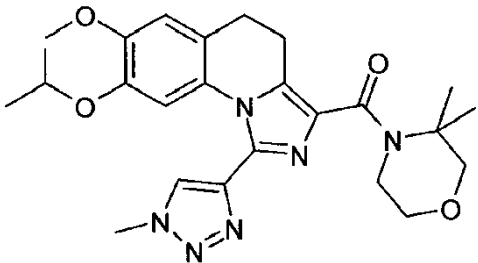
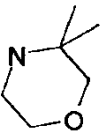
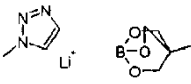
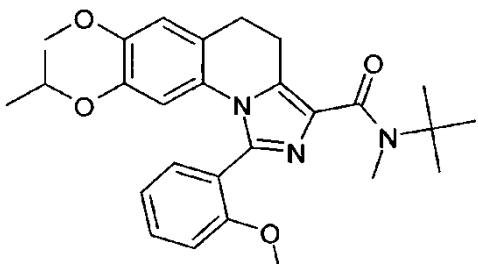

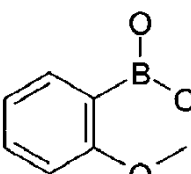
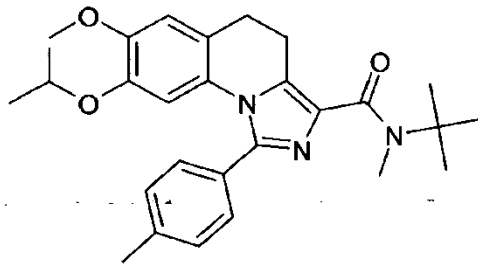

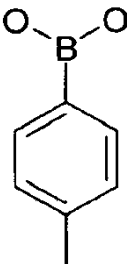
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			m/z= 494 [M+H] Rt= 3.25 min (Método B)
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (36)			
			m/z= 494 [M+H]Rt= 3.92 min (Método B)
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (42)			
			m/z= 508 [M+H]Rt= 3.29 min (Método B)
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (37)			

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.78 (s, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 6H). m/z = 479 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (38)</p>			
			m/z = 510 [M] Rt = 4.43 min (Método B)
<p>[1-(3-Cloro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (44)</p>			
			m/z = 477 [M+H] Rt = 3.20 min (Método B)
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-piridin-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-ilo)-metanona (39)</p>			

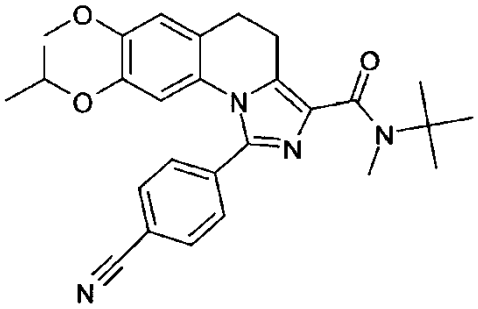
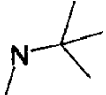
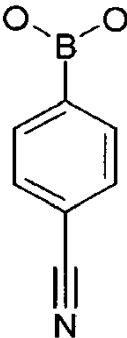
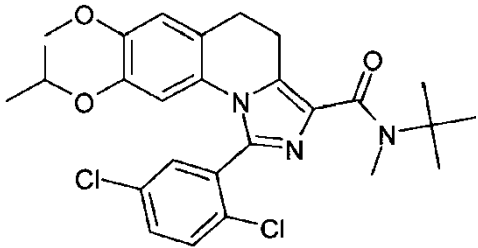
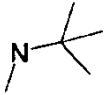
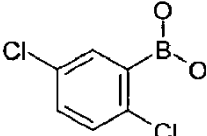
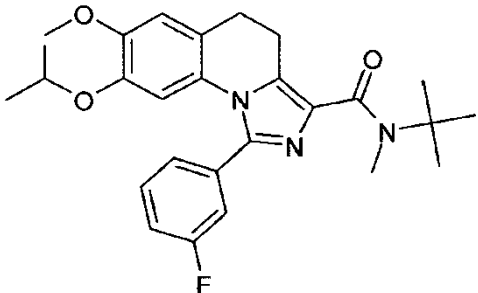
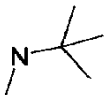
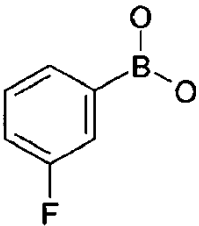
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<p>m/z= 480 [M+H]<sup>+</sup>Rt= 3.81 min (Método B)</p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (40)</p>			
			<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.00 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.24 (d, J= 6.1 Hz, 6H). m/z= 480 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (43)</p>			
			<p>m/z= 478 [M+H]<sup>+</sup> Rt= 3.55 min (Método B)</p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-pirimidin-5-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (45)</p>			

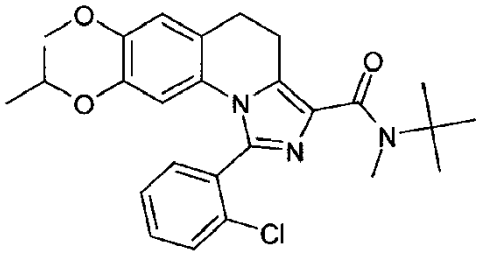
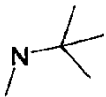
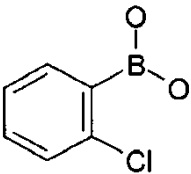
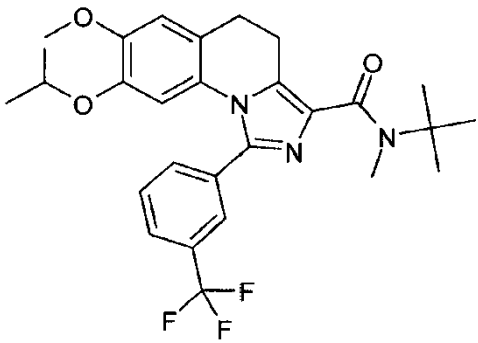
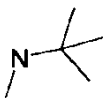
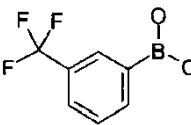
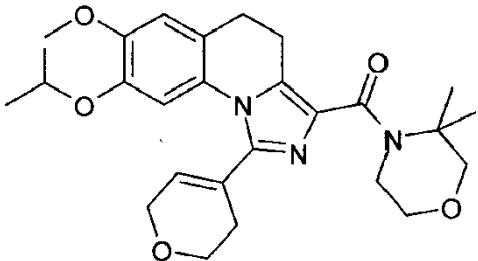
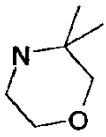
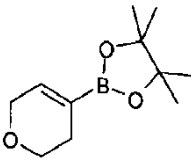
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 797 722 882">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (46)</p>			<p data-bbox="1225 423 1406 508">m/z= 480 [M+H] Rt= 3.01 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1267 722 1352">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (47)</p>			<p data-bbox="1225 922 1406 1008">m/z= 480 [M+H] Rt= 2.98 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1715 722 1800">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-((E)-3-metoxi-propenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (51)</p>			<p data-bbox="1225 1388 1433 1890"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 6H). m/z= 470 [M+H]</p>

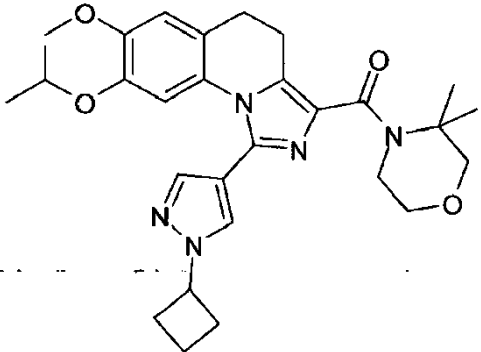
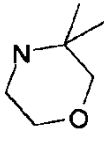
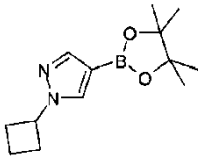
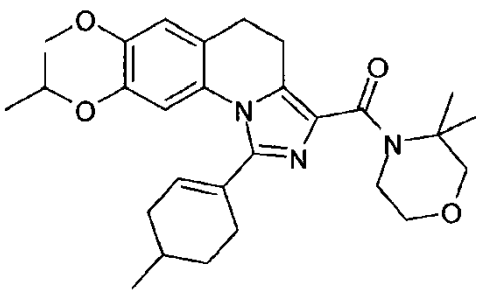
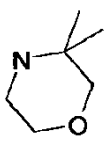
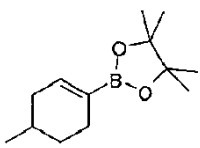
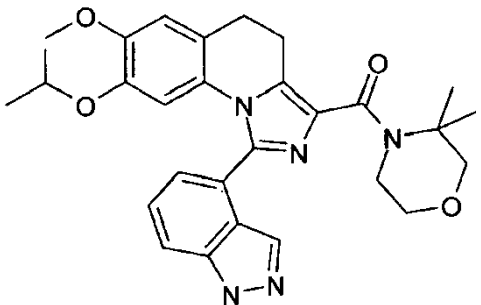
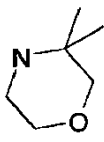
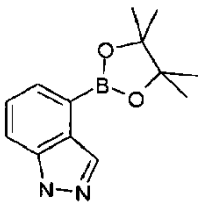
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<p>m/z= 466 [M+H] Rt= 3.76 min (Método B)</p>
<p>(1-Ciclopent-1-enil-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (49)</p>			
			<p>m/z= 482 [M+H] Rt= 3.84 min (Método B)</p>
<p>[1-(5,6-Dihidro-4H-piran-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (50)</p>			
			<p>m/z= 480 [M+H] Rt= 3.40 min (Método B)</p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (54)</p>			

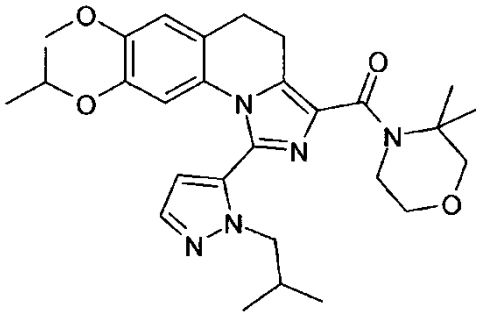
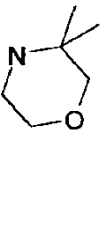
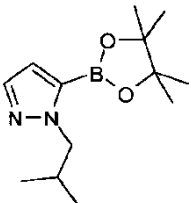
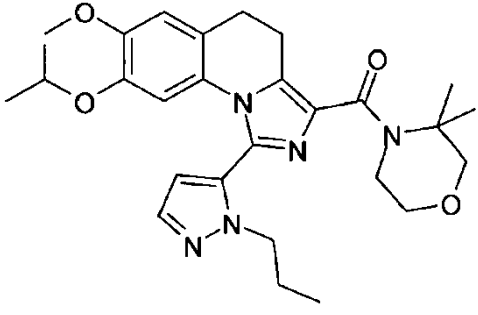

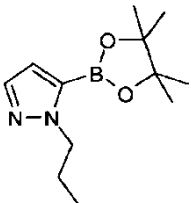
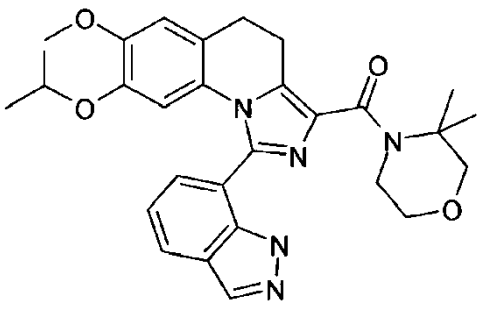

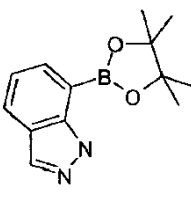
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.26 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 6H). m/z= 481 [M+H]
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (52)			
			m/z= 478 [M+H] Rt= 4.05 min (Método B)
tert-butil-metilamida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (62)			
			m/z= 462 [M+H] Rt= 4.23 min (Método B)
tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-p-tolil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (63)			

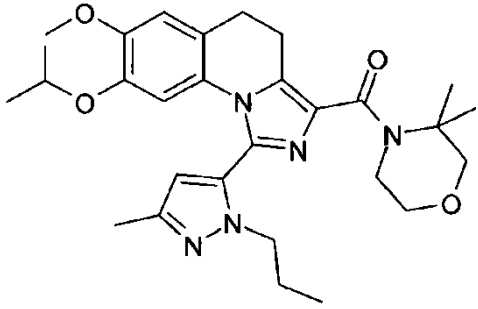
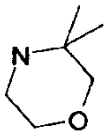
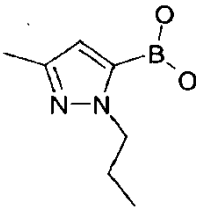
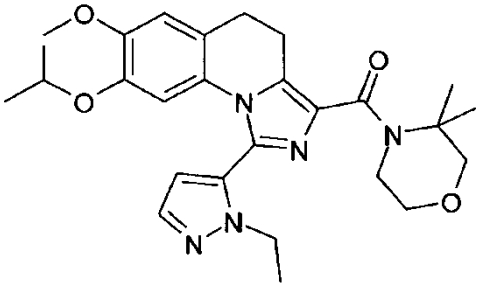
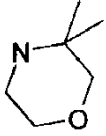
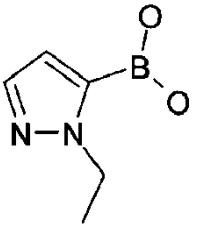
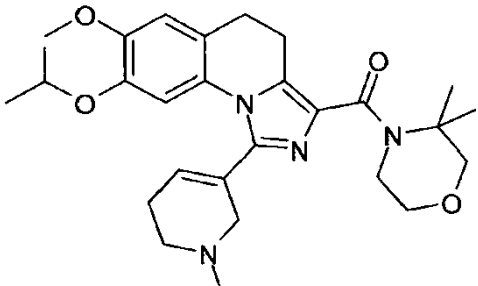
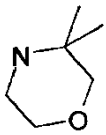
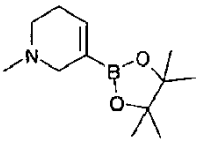


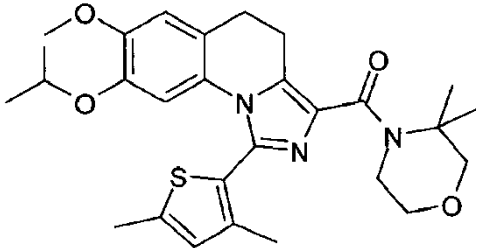
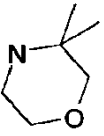
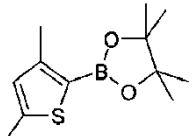
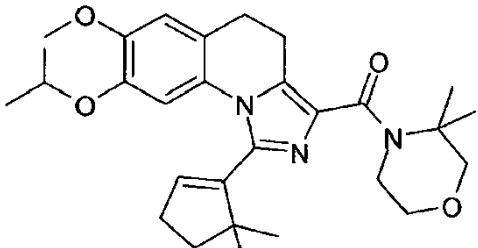
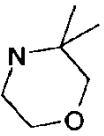
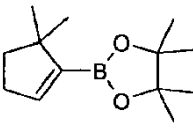
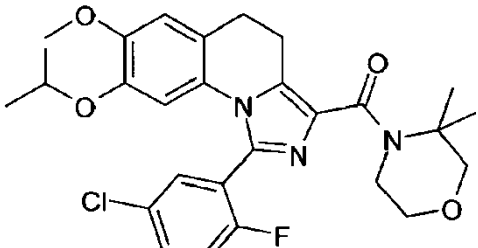
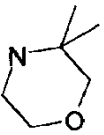
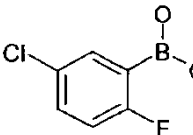
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 817 722 902">tert-butil-metilamida del ácido 1-(4-ciano-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (64)</p>			<p data-bbox="1228 421 1404 506">m/z= 473 [M+H] Rt= 4.27 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1283 678 1368">tert-butil-metilamida del ácido 1-(2,5-Dicloro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (65)</p>			<p data-bbox="1228 943 1433 1357"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.12 (t, J = 6.0 Hz, 6H). m/z= 516 [M]</p>
 <p data-bbox="196 1798 730 1883">tert-butil-metilamida del ácido 1-(3-Fluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (66)</p>			<p data-bbox="1228 1406 1404 1491">m/z= 466 [M+H] Rt= 4.23 min (Método B)</p>

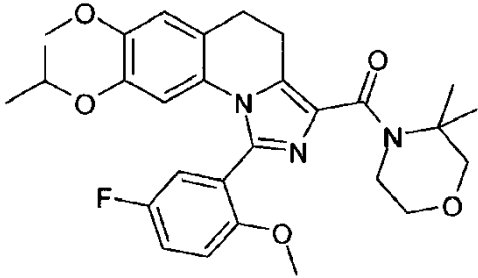
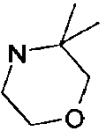
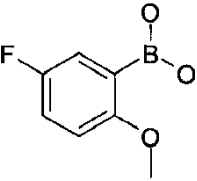
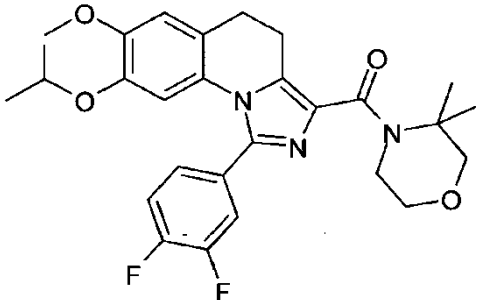
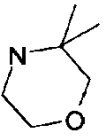
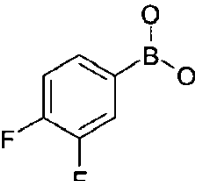
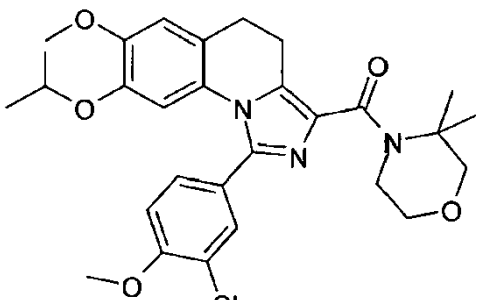
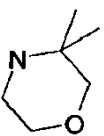
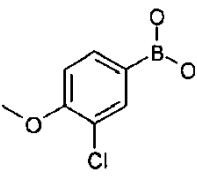
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p>tert-butil-metilamida del ácido 1-(2-Cloro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (67)</p>			<p>m/z= 482 [M] Rt= 4.38 min (Método B)</p>
 <p>tert-butil-metilamida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (68)</p>			<p>m/z= 516 [M+H] Rt= 4.38 min (Método B)</p>
 <p>[1-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (79)</p>			<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.43 (septeto, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 7H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.27 (d, 6H). m/z= 482 [M+H]</p>

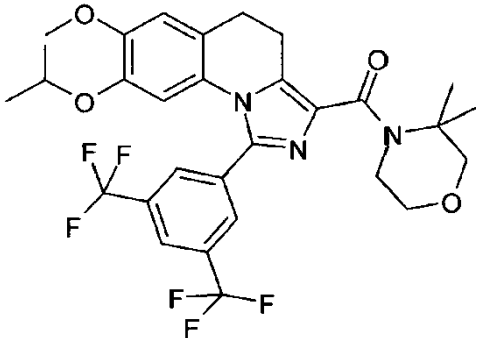
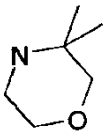
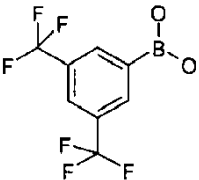
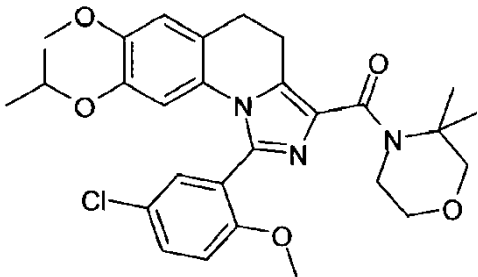
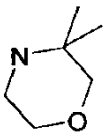
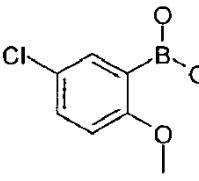
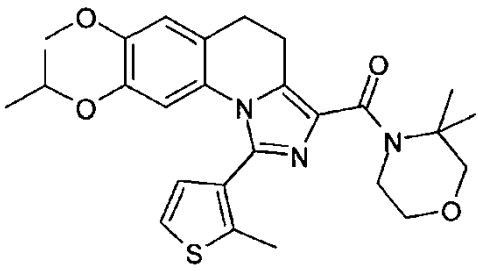
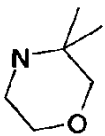
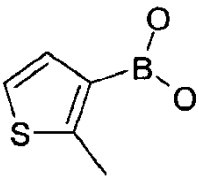
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 869 694 958">[1-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (80)</p>			<p data-bbox="1228 421 1404 510">m/z= 520 [M+H] Rt= 3.70 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1373 726 1462">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (86)</p>			<p data-bbox="1228 996 1428 1444"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 4.40 (septeto, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.93-2.72 (m, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.42 - 1.23 (m, 13H), 1.00 (d, 3H). m/z= 494 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1892 710 1982">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(1H-indazol-4-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (81)</p>			<p data-bbox="1228 1500 1428 1937"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 13.25 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H); 3.76 - 3.71 (m, 5H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.70 (d, 6H). m/z= 516 [M+H]</p>

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 824 738 913">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (87)</p>			<p data-bbox="1225 421 1436 835"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.62 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.93 (septeto, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 9H), 3.40 (s, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 1.98 (septeto, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.07 (d, 6H), 0.73 (d, 6H). m/z= 522 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1352 738 1442">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (88)</p>			<p data-bbox="1225 949 1436 1364"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.62 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 5H), 3.40 (s, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.64 (sexteto, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.07 (d, 6H), 0.72 (t, 3H). m/z= 508 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1868 738 1957">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(1H-indazol-7-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (89)</p>			<p data-bbox="1225 1464 1436 1901"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 12.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (quinteto, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.68 (d, 6H). m/z= 516 [M+H]</p>

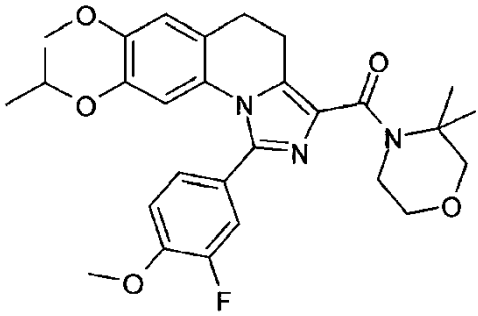
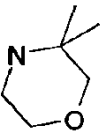
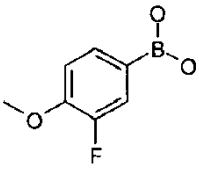
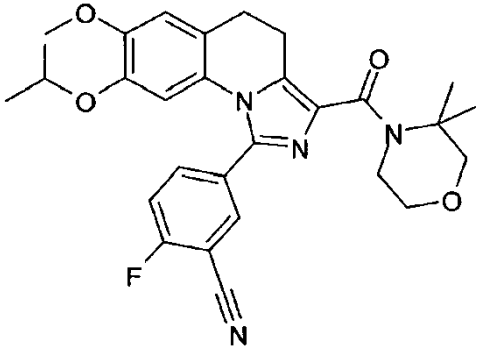
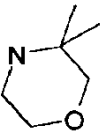
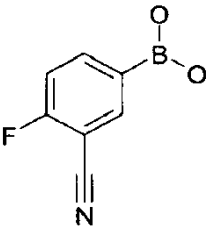
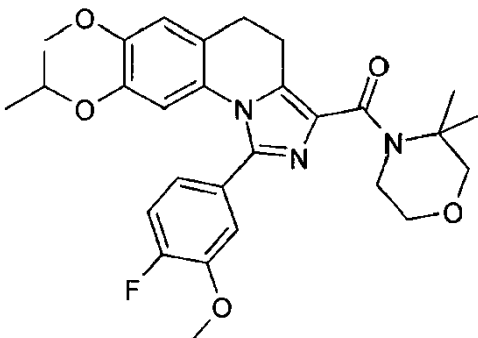
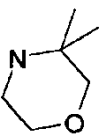
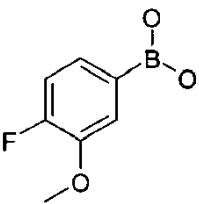
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 817 722 902">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(5-metil-2-propil-2H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (91)</p>			<p data-bbox="1225 421 1433 779"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.04 (s, 1H), 6.31 (d, 2H), 3.95 (quinteto, 1H), 3.87-3.68 (m, 9H), 3.39 (s, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.61 (sexteto, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.09 (d, 6H), 0.71 (t, 3H). m/z= 522 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1317 722 1402">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (92)</p>			<p data-bbox="1225 943 1433 1357"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.08 (q, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 5H), 3.78 - 3.69 (m, 5H), 3.40 (s, 2H), 3.18 (d, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.19 (t, 3H), 1.07 (d, 6H). m/z= 494 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1823 722 1908">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (93)</p>			<p data-bbox="1225 1442 1433 1527">m/z= 495 [M+H] Rt= 3.04 min (Método B)</p>

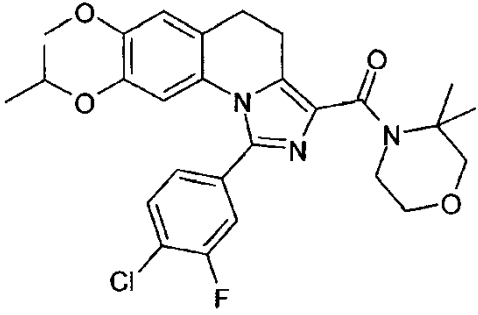
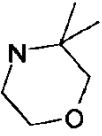
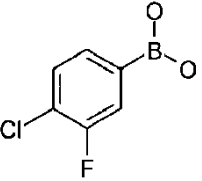
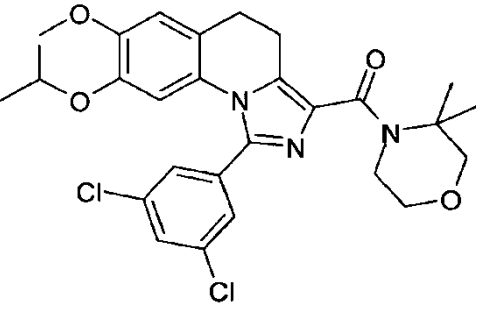
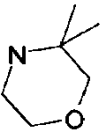
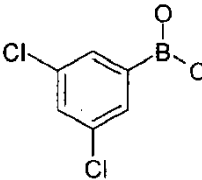
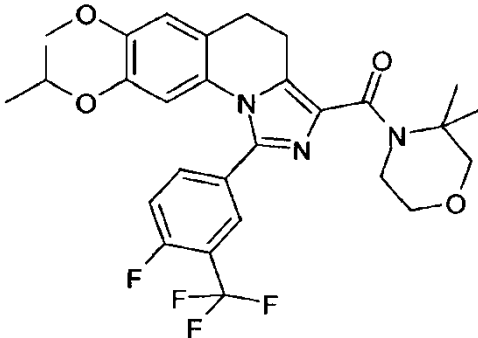
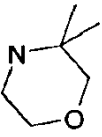
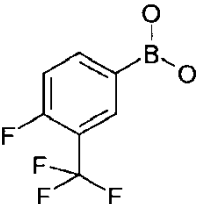
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.03 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.80-3.67 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.08 (d, 6H). m/z= 510 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(3,5-dimetil-tiofen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (99)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.81-3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.86 (t, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.31-1.19 (m, 12H). m/z= 494 [M+H]
<p>[1-(5,5-Dimetil-ciclopent-1-enil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-3,3-dimetil-morfolin-4-il-metanona (100)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.77 (d, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.94-3.67 (m, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.00 (d, 6H). m/z= 528 [M]
<p>[1-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-3,3-dimetil-morfolin-4-il-metanona (101)</p>			

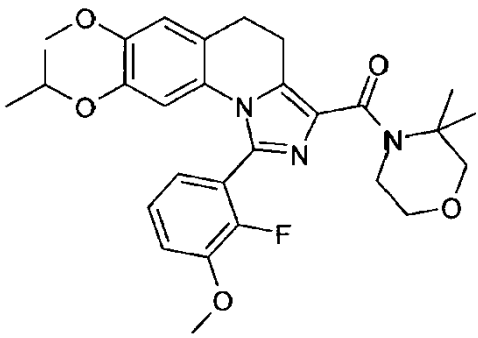
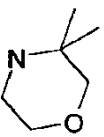
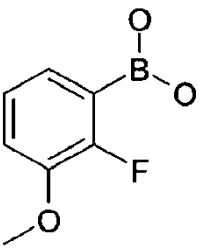
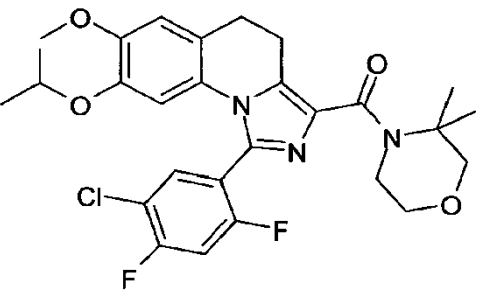
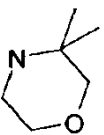
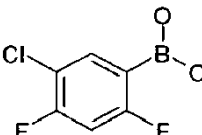
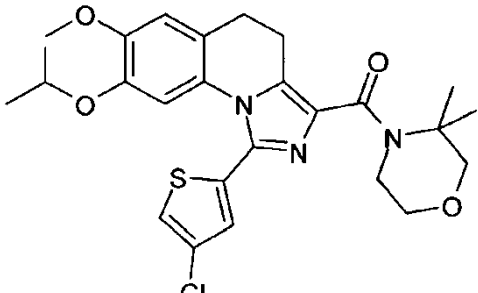
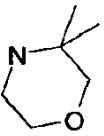
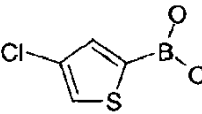
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.96-3.65 (m, 8H), 3.50 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.99 (s, 6H). m/z= 524 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (104)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.71-7.52 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.02 (d, 6H). m/z= 512 [M+H]
<p>[1-(3,4-Difluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (102)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.95-3.87 (m, 6H), 3.80-3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.00 (d, 6H). m/z= 540 [M]
<p>[1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (103)</p>			

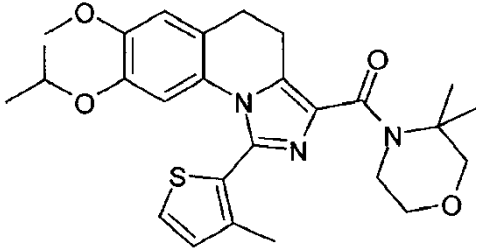
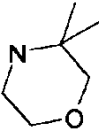
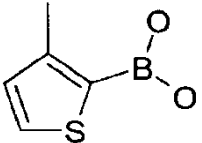
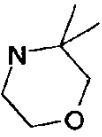
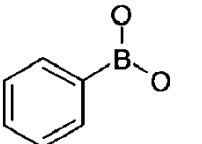
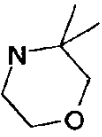
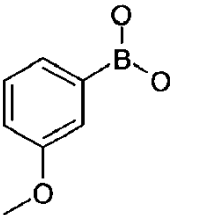
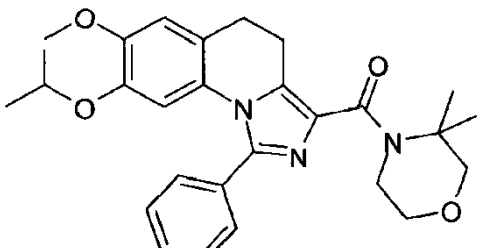
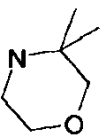
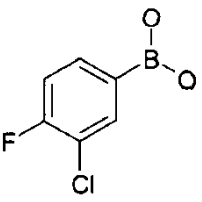
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 853 692 936">[1-(3,5-Bis-trifluorometilfenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]- (3,3-dimetil-morfolin)-4-il)-metanona (119)</p>			<p data-bbox="1225 421 1433 696"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.89-3.67 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.93 (d, 6H). m/z= 612 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1346 692 1429">[1-(5-cloro-2-metoxi-plienil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]- (3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (105)</p>			<p data-bbox="1225 981 1406 1064">m/z= 541 [M+H] Rt= 4.25 min (Método B)</p>
 <p data-bbox="196 1823 719 1906">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(2-metil-tiofen-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (106)</p>			<p data-bbox="1225 1473 1433 1803"><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.47 (d, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.06 (d, 6H). m/z= 496 [M+H]</p>

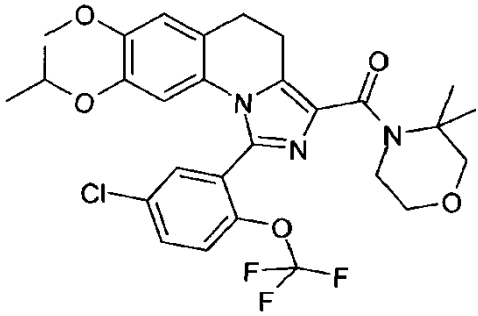
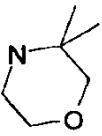
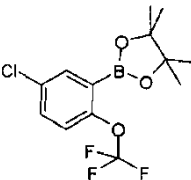
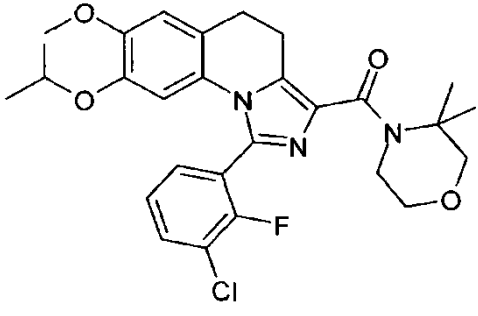
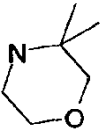
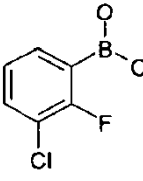
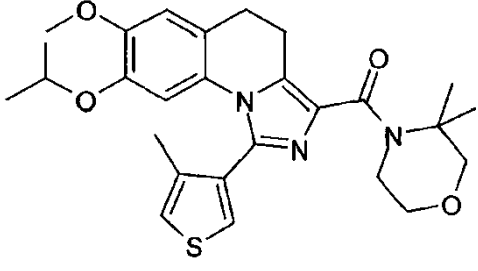
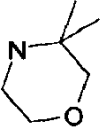
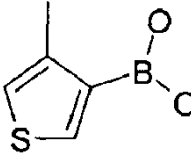


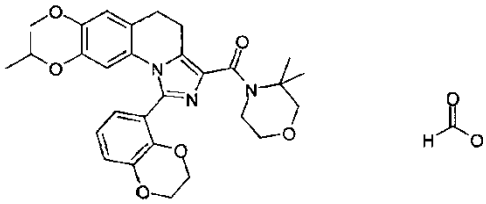
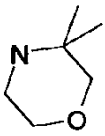
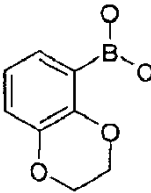
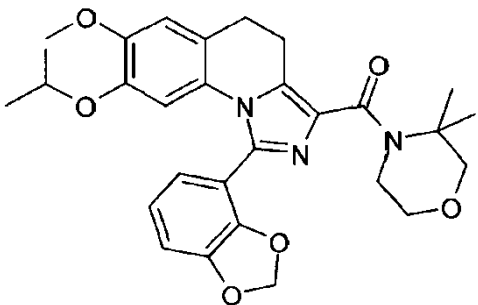
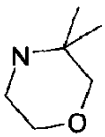
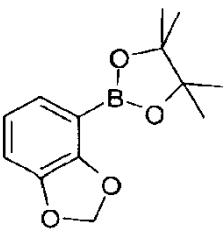
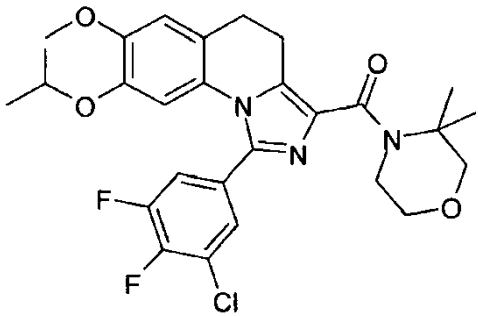
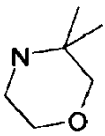
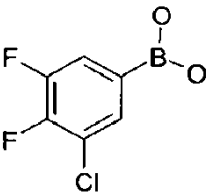
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.38 (d, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 6H), 3.80-3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.01 (d, 6H). m/z= 524 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (118)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.00 - 3.69 (m, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.02 (d, 6H). m/z= 519 [M+H]
<p>5-[3-(3,3-Dimetilmorfolin-4-carbonil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo (107)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 11H), 3.39 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.00 (d, 6H). m/z= 524 [M+H]

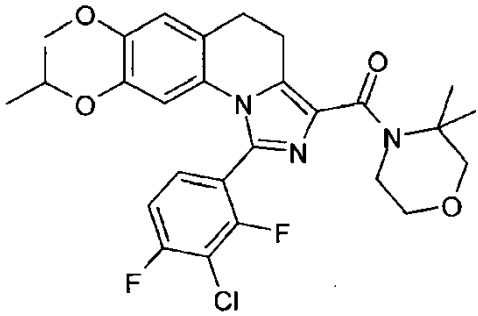
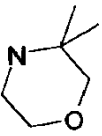
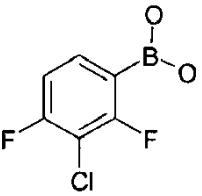
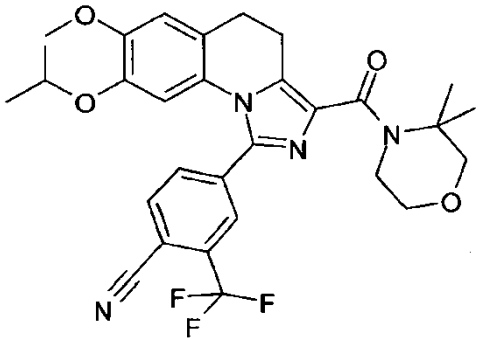
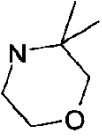
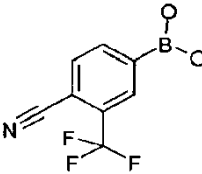
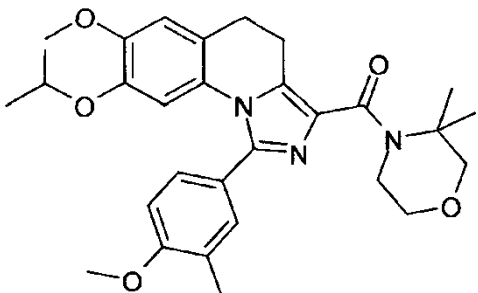
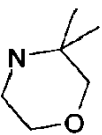
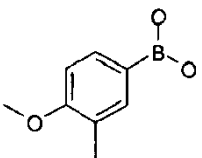
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (108)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.77 (d, 1H), 7.61-7.52 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.98 - 3.69 (m, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.01 (d, 6H). m/z= 529 [M+H]
[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (109)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 7H), 3.40 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.04 (d, 6H). m/z= 545 [M+H]
[1-(3,5-Dicloro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (110)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.98-7.90 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.98 (d, 6H). m/z= 562 [M+H]

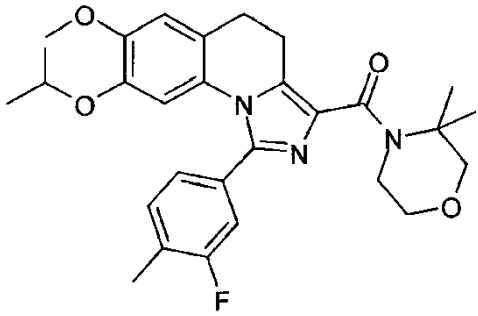
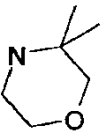
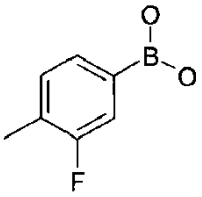
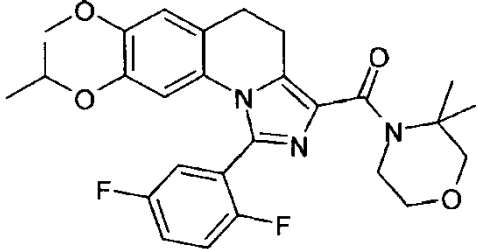
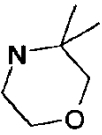
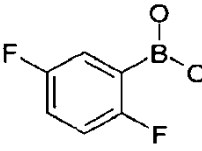
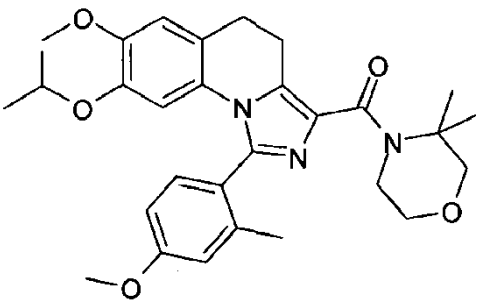
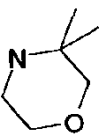
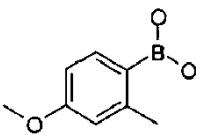
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
(3,3-Dimetil-morpholin-4-il)-[1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-8-isopropoxi-7-methoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (111)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.41-7.30 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92-3.65 (m, 11H), 3.39 (s, 2H), 3.21 - 2.76 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 0.97 (d, 6H). m/z= 524 [M+H]
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (112)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.00 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.00-3.66 (m, 15.1 Hz, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.02 (d, 6H). m/z= 547 [M+H]
[1-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]- (3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (113)			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.81 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 5H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.12 (d, 6H). m/z= 517 [M]

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
[1-(4-Cloro-tiofen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (114)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H). m/z = 496 [M+H]
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (60)			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.41 (t, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 11H), 3.39 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.98 (d, 6H). m/z = 506 [M+H]
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)- [8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (115)			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.41 (t, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 11H), 3.39 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.98 (d, 6H). m/z = 506 [M+H]
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.98-3.83 (m, 12.4 Hz, 3H), 3.80-3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.01 (d, 6H). m/z = 529 [M+H]
[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (116)			

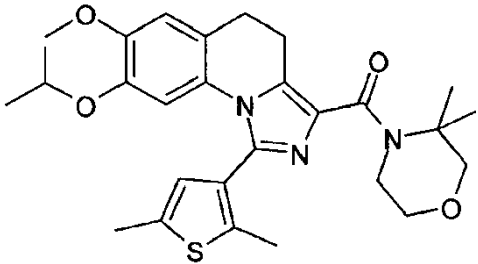
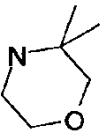
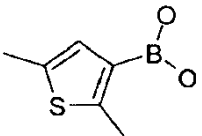
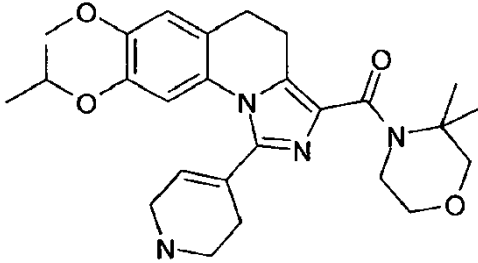
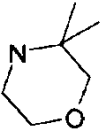
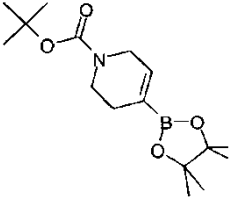
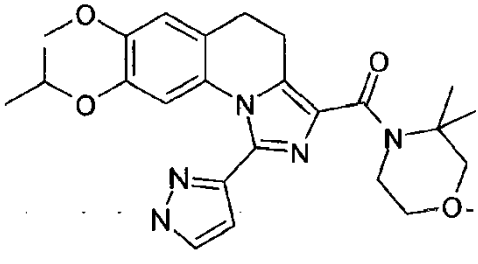
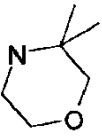
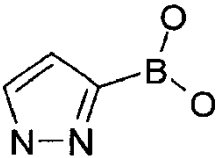
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.04-3.62 (m, 8H), 3.39 (s, 2H), 3.23-2.72 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 0.98 (s, 6H). m/z= 595 [M+H]
<p>[1-(5-Chloro-2-trifluorometoxi-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (117)</p>			
			m/z= 529 [M+H] Rt= 4.80 min
<p>[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (134)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.75 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 5H), 3.38 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.04 (d, 6H). m/z= 496 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metil-tiofen-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (120)</p>			

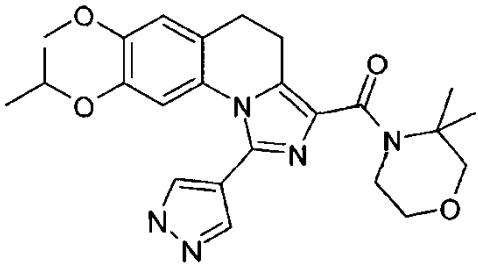
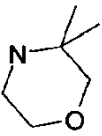
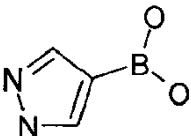
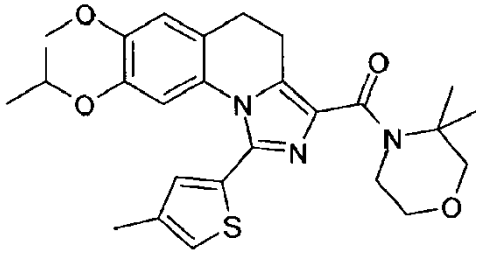
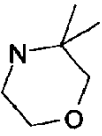
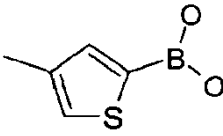
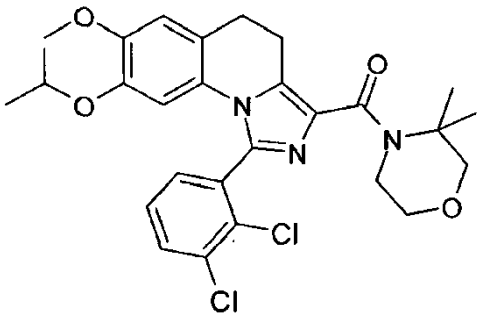
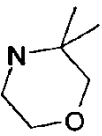
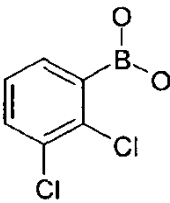
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p>[1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-ilo]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona ácido fórmico (121)</p>			<p>m/z= 534 [M+H] Rt= 3.81 min</p>
 <p>(1-Benzo[1,3]dioxol-4-il-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (141)</p>			<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.12 - 6.98 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.91-3.81 (m, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.01 (d, 6H). m/z= 520 [M+H]</p>
 <p>[1-(3-Cloro-4,5-difluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (122)</p>			<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): δ 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.02 (quinteto, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 7H), 3.39 (s, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.04 (d, 6H). m/z = 547 [M+H]</p>

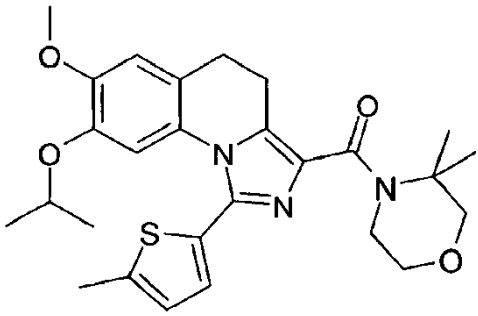
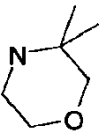
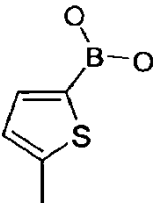
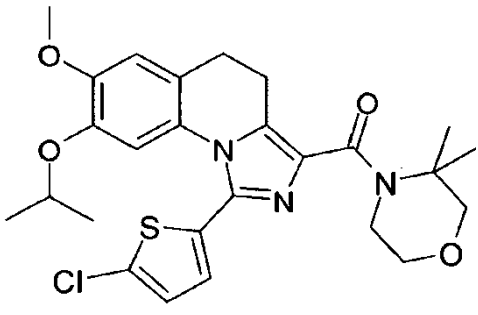
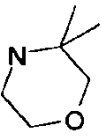
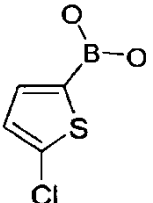
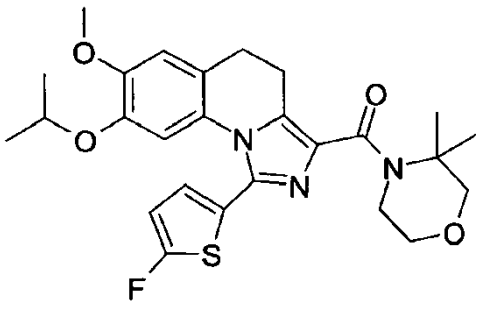
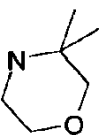
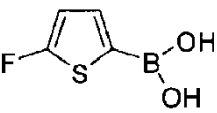
Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<p><math>m/z = 547</math> [M+H] Rt= 5.02 min</p>
<p>[1-(3-Chloro-2,4-difluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetilo)-morfolin-4-il)-metanona (123)</p>			
			<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): <math>\delta</math> 8.30 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.92 (septeto, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 7H), 3.40 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.98 (d, 6H). <math>m/z = 569</math> [M+H]</p>
<p>4-[3-(3,3-Dimetilmorfolin-4-carbonil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo (124)</p>			
			<p><sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): <math>\delta</math> 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 11H), 3.38 (s, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.97 (d, 6H). <math>m/z = 520</math> [M+H]</p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metoxi-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (125)</p>			

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.41 (t, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.79 - 3.69 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.99 (d, 6H). <i>m/z</i> = 508 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (126)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.63-7.54 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.00 (d, 6H). <i>m/z</i> = 512 [M+H]
<p>[1-(2,5-Difluoro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (127)</p>			
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.30 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.03 - 3.65 (m, 11H), 3.38 (s, 2H), 3.23-2.94 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.95 (d, 6H). <i>m/z</i> = 520 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (128)</p>			

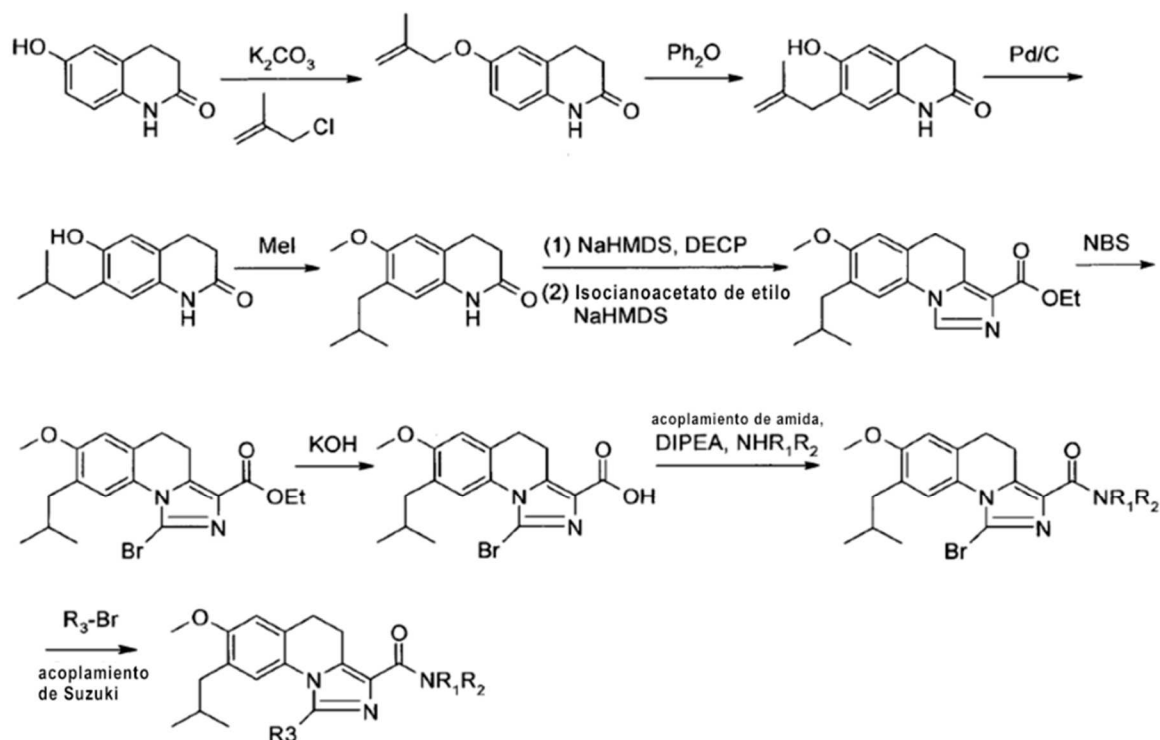


Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ 7.03 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.97 (quinteto, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 5H), 3.38 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.10 (d, 6H). <i>m/z</i> = 510 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (129)</p>			
			<i>m/z</i> = 481 [M+H] Rt = 2.88 min
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (131)</p>			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.25 (s, 1H), 7.93-7.93 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56-6.55 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.85-3.84 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 5H), 3.37 (s, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 466 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (69)</p>			

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 466 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (61)</p>			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.34 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H) 1.38 (s, 6H), 1.07 (s, 6H). <i>m/z</i> = 496 [M+H]
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (70)</p>			
			<i>m/z</i> = 545 [M+H] Rt= 4.87 min
<p>[1-(2,3-Dicloro-fenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (142)</p>			

Producto	Material de partida amina	Material de partida de ácido borónico	RMN; LC/MS; HPLC
 <p data-bbox="196 824 722 909">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (71)</p>			<p data-bbox="1225 421 1433 891"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.08 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H). m/z = 496 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1346 730 1431">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (72)</p>			<p data-bbox="1225 949 1433 1368"><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). m/z = 516 [M+H]</p>
 <p data-bbox="196 1910 718 1995">(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(5-fluoro-tiofen-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (59)</p>			<p data-bbox="1225 1464 1433 1939">1HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.06 (s, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). m/z = 500 [M+H]</p>

## Esquema 2

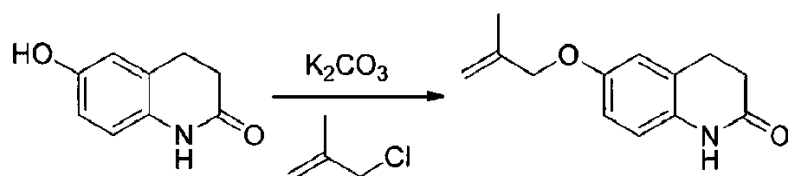


## Ejemplo 2

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(5-fluoro-tiofen-2-il)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (19)

5

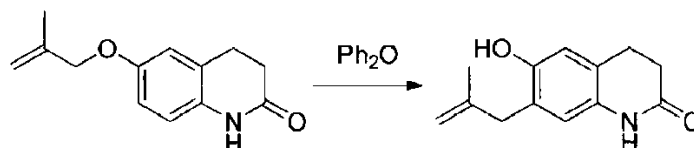
Etapa 1: 6-((2-metilalil)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



10

A 6-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (25 g, 0.153 mol) en DMF (300 mL) se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (16.66 g, 0.184 mmol),  $K_2CO_3$  (31.72 g, 0.23 mol) y NaI (4.59 g, 0.031 mol), y la reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el producto se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). La capa orgánica se lavó con agua 3 veces, se secó con  $Na_2SO_4$  y se concentró para proporcionar el producto en crudo.

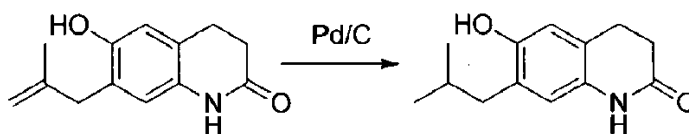
Etapa 2: 6-hidroxi-7-(2-metilalil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



15

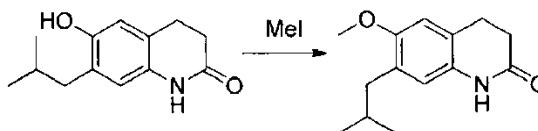
Se agitó 6-((2-metilalil)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (15.0 g, 69.1 mmol) en  $Ph_2O$  (30 mL) a 250°C durante 4 h. Cuando se completó la reacción, el  $Ph_2O$  se eliminó mediante cromatografía de columna corta con PE. El producto se purificó por cromatografía de columna (MeOH:DCM=1:100, v:v) para dar el producto (8.1 g, 54%).

Etapa 3: 6-hidroxi-7-isobutil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



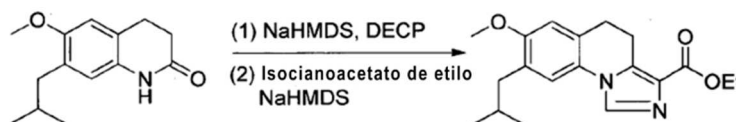
A 6-hidroxi-7-(2-metilalil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (8.1 g, 37.3 mmol) en EtOAc (40 mL) y EtOH (80 mL) se añadió Pd/C (1.5 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto crudo (7.6 g, 93%).

5 Etapa 4: 7-isobutil-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



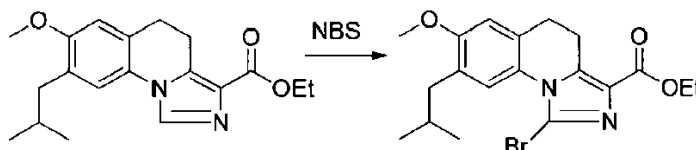
A 6-hidroxi-7-isobutil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (7.65 g, 34.88 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (80 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.46 g, 104.64 mmol) y MeI (5.9 g, 41.86 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadieron EtOAc y agua para la extracción. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE = 1:2, v:v) para proporcionar el producto deseado (6.6 g, 82%).

Etapa 5: 8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



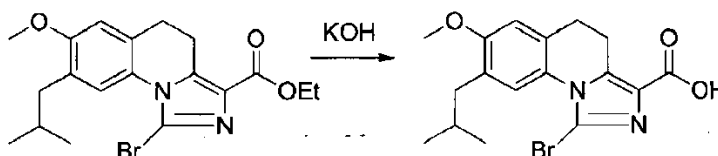
A una solución de 7-isobutil-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (500 mg, 2.16 mmol) en THF seco (8 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1.53 mL, 3.03 mmol) a -30°C y la mezcla resultante se agitó a -30°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió clorofosfato de dietilo (474 mg, 4.33 mmol) a -30°C, luego la mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió isocianoacetato de etilo (489 mg, 4.33 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de sodio (2.2 mL, 4.33 mmol) a -30°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. Cuando la reacción se completó, se añadió ácido cítrico acuoso para inactivar la reacción, y se añadió EtOAc para la extracción. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el producto deseado (800 mg, 113%).

Etapa 6: 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2.44 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió NBS (436 mg; 2.44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el producto deseado (250 mg, 25%).

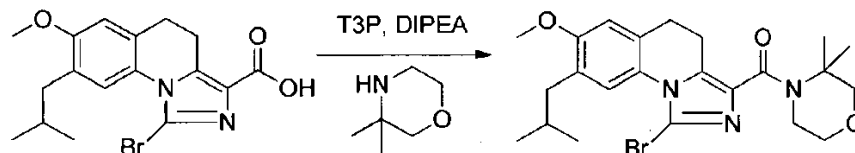
Etapa 7: Ácido 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



A 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (250 mg; 0.614 mmol) en metanol (6 mL) y agua (3 mL) se añadió KOH (206 mg, 3.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

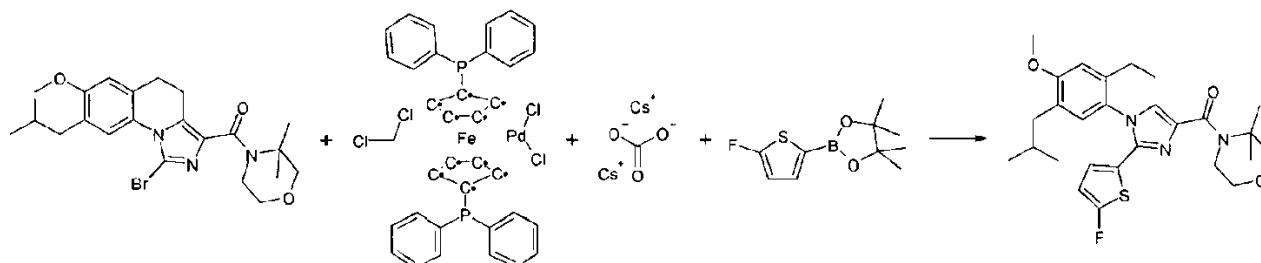
ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se usó HCl acuoso para ajustar el pH=4 y se añadió EtOAc para la extracción. Los extractos se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (310 mg, 133%).

Etapa 8: (1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona



- 5 A ácido 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (100.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.) en DCM (0.50 mL; 7.80 mmol; 29.58 eq.) se añadió DIPEA (0.09 mL; 0.53 mmol; 2.00 eq.), 3,3-dimetilmorfolina (45.55 mg, 0.4 mmol, 1.5 eq.) y anhídrido de ácido propano fosónico (T3P) (50% en acetato de etilo) (0.23 mL, 0.4 mmol, 1.5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y HCl 1N. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró para proporcionar el producto crudo en forma de una espuma de color hueso (125 mg, 100%).
- 10

Etapa 9: (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[1-(5-fluoro-tiofen-2-il)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (19)

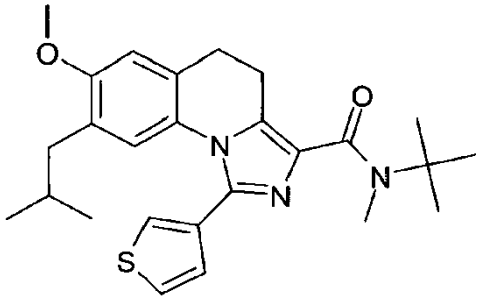
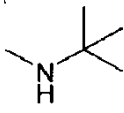
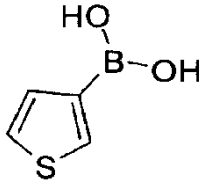
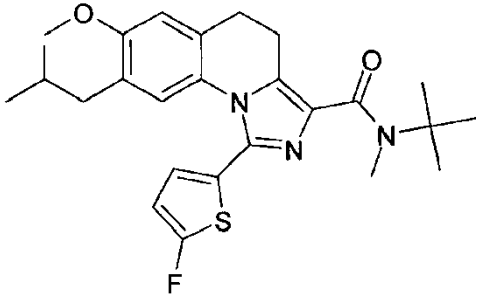
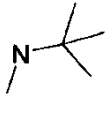
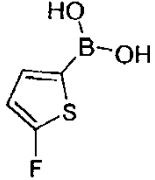
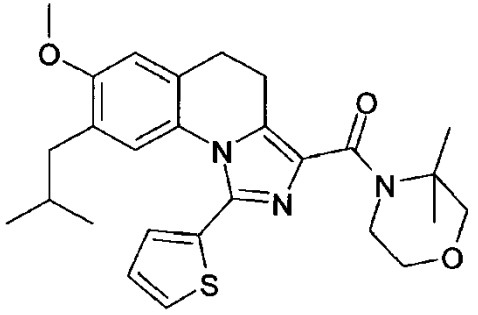
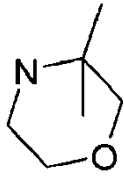
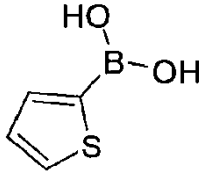


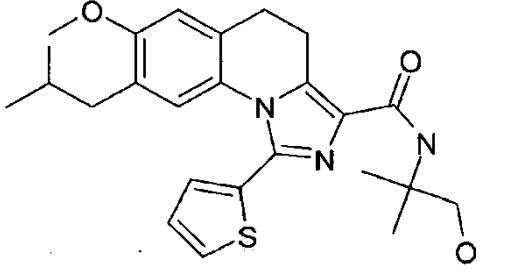
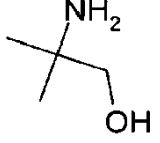
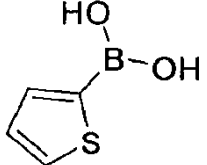
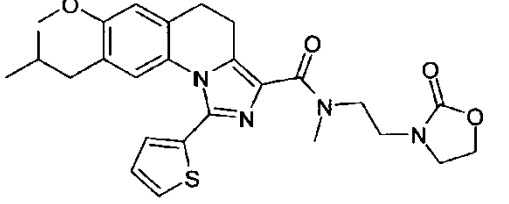
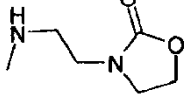
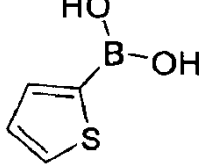
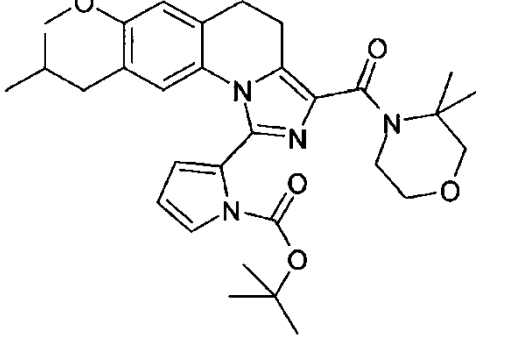
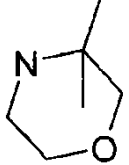
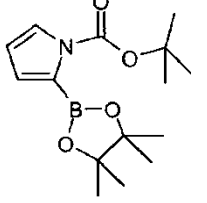
- 15 A (1-Bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (60.00 mg; 0.13 mmol; 1.00 eq.) en un vial de microondas se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii), complejo con diclorometano (1:1) (10.28 mg; 0.01 mmol; 0.10 eq.), 2-(5-Fluoro-tiofen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (43.09 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.), carbonato de cesio (0.13 mL; 0.25 mmol; 2.00 eq.) (solución 3 molar en agua) y dioxano (0.70 mL; 8.22 mmol; 65.23 eq.). El recipiente se selló, se sometió a vacío y se llenó con nitrógeno (3 veces). La reacción se calentó en el microondas a 100°C durante 180 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 50% de EtOAc/Hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (40.8 mg, 65%).
- 20

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.99 (s, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.83 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).  $m/z$  = 498 [M+H]

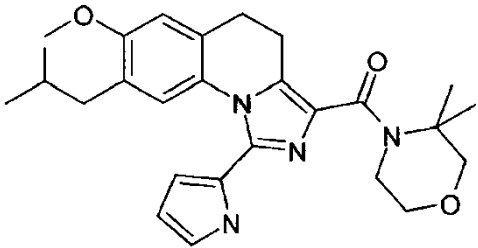
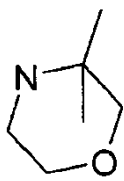
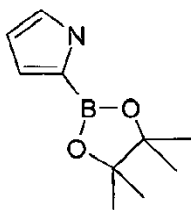
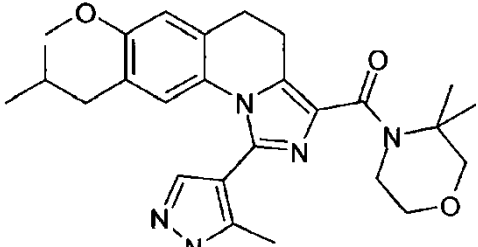
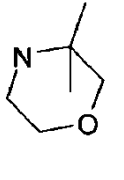
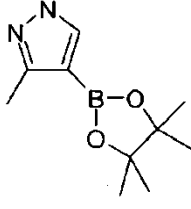
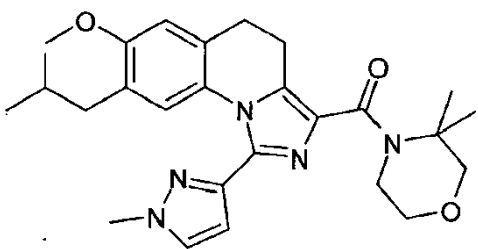
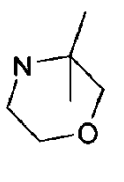
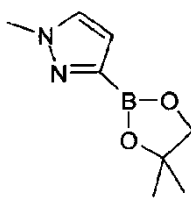
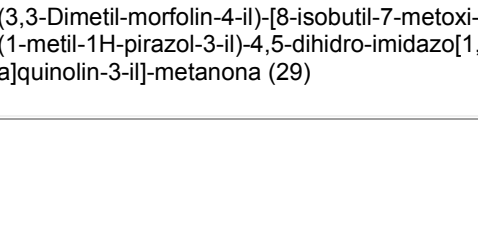


- 25 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 2.

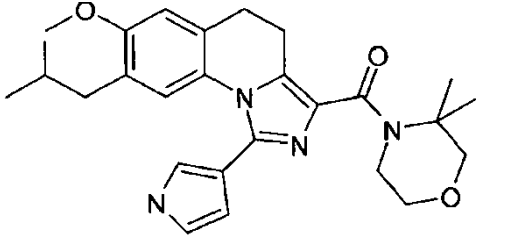
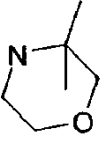
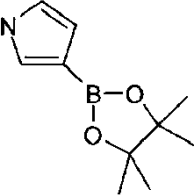
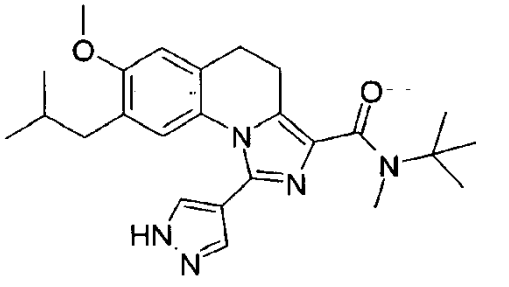
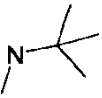
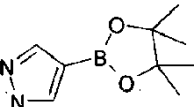
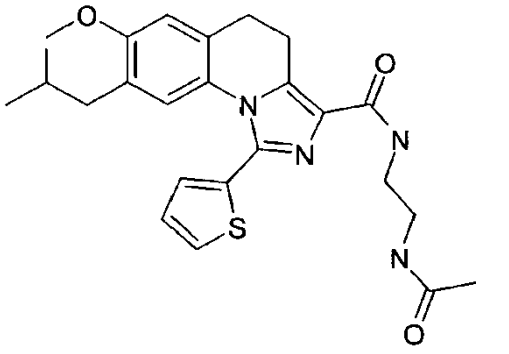
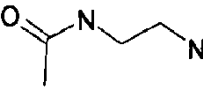
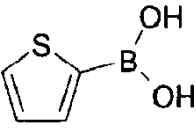
Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			$m/z$ = 452 [M+H] Rt=6.58 min (LCMS) (Método B)

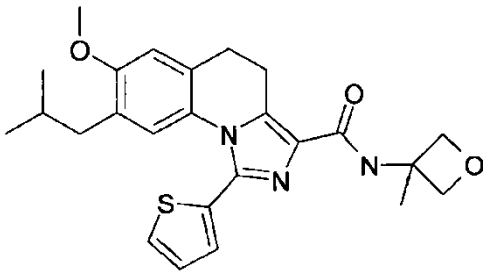
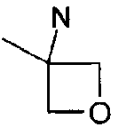
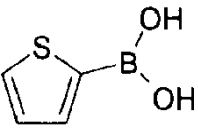
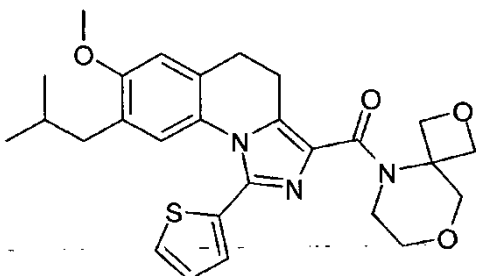
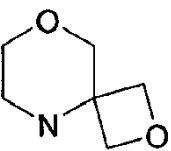
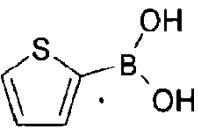
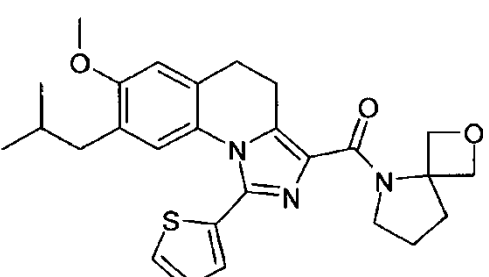
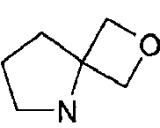
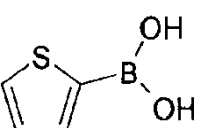
Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
tert-butil-metilamida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico(17)			
			m/z = 452 [M+H] Rt= 4.76min (Método B)
tert-butil-metil-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (18)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.04 (s, 1H), 6.94 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.79 (d, J = 7.6 Hz, 6H). m/z= 470 [M+H]
tert-butil-metil-amida del ácido 1-(5-Fluorotiofen-2-il)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ( 21)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H),

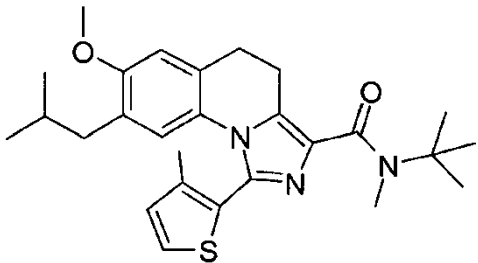
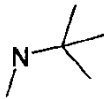
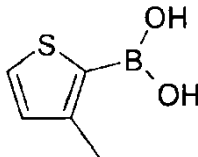
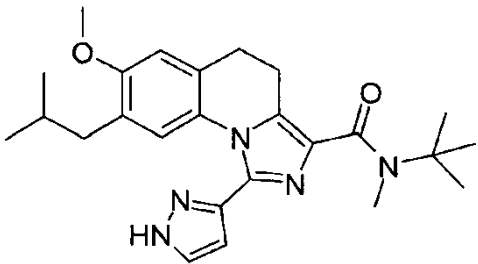
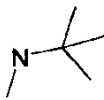
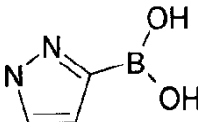
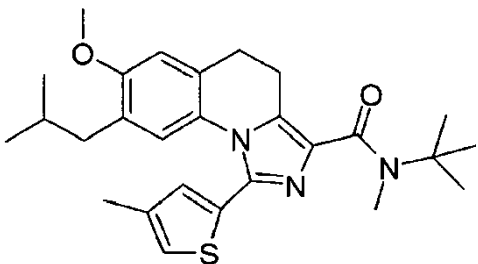
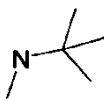
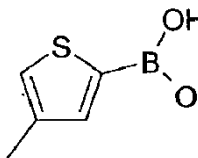
Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
(3,3-Dimetil-morfolin-4-ilo)-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-ilo) -metanona (20)			2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $m/z = 480$ [M+H]
			$m/z = 454$ [M+H]; Rt= 5.35 min (Método B)
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo)- amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (24)			
			$m/z = 509$ [M+H] Rt= 4.49 min (Método B)
metil- [2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (25)			
			$m/z = 563$ [M+H] Rt= 5.24 min (Método B)

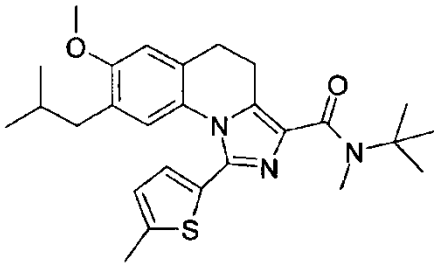
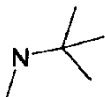
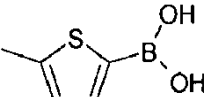
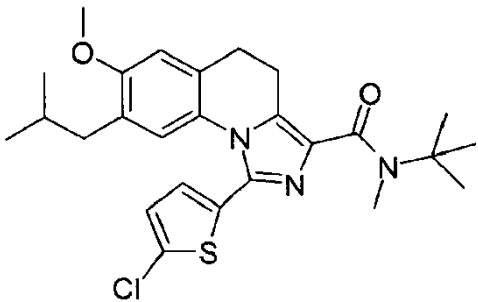
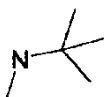
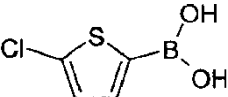


Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
éster tert-butilico del ácido 2-[3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-8-i-sobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-il]-pirrol-1-carboxílico (26)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.83 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.33 - 6.15 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 463 [M+H]
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isobutil-7-metoxi-1-(1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (30)			
			m/z = 478 [M+H] Rt= 3.91 min (Método B)
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isobutil-7-metoxi-1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (27)			
			m/z = 478 [M+H] Rt= 4.24 min (Método B)
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isobutil-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (29)			
			

Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<p>m/z = 463 [M+H] Rt= 4.32 min (Método B)</p>
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isobutil-7-metoxi-1-(1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (28)</p>			
			<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.85-2.84 (m, 2H), 2.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 436 [M+H]</p>
<p>tert-butil-metilamida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (23)</p>			
			<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 467 [M+H]</p>
<p>(2-acetilaminoetil)-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (48)</p>			

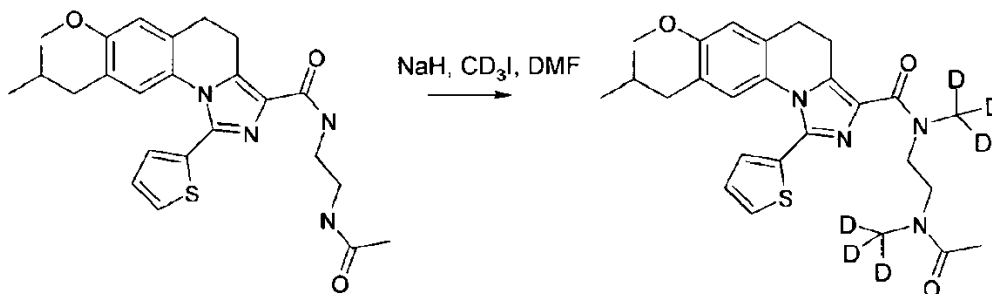
Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			m/z = 452 [M+H] Rt= 5.29 min (Método B)
(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (55)			
			m/z = 494 [M+H] Rt= 4.84 min (Método B)
(2,8-Dioxa-5-aza-espiro[3.5]non-5-il)-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (56)			
			m/z = 478 [M+H] Rt= 5.02 min (Método B)
(8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona (57)			

Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			m/z = 466 [M+H]
tert-butil-metil-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(3-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (146)			
			m/z = 436 [M+H]
tert-butil-metilamida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-(1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (12)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.3 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.2 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 0.8 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 466 [M+H]
tert-butil-metil-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(4-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ( 95)			

Producto	Amina	Ácido Borónico	RMN; LC/MS; HPLC
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.03-7.01 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 0.8 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 466 [M+H]
tert-butil-metil-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ( 96)			
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.1 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.2 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 0.8 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 486 [M+H]
tert-butil-metil-amida del ácido 1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ( 97)			

## Ejemplo 3

[2-(acetil-metil-d<sub>3</sub>-amino)-etil]-metil-d<sub>3</sub>-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (31)



5

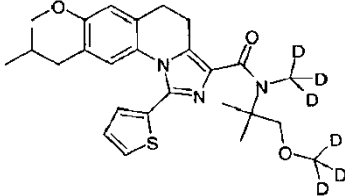
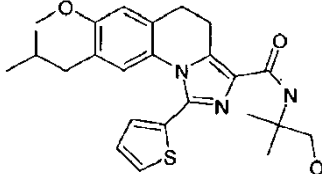
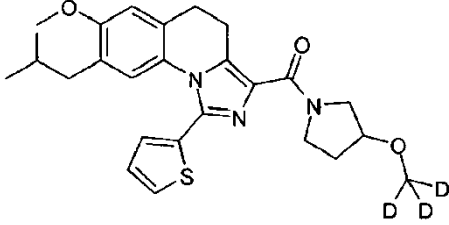
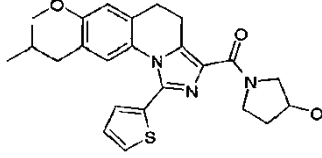
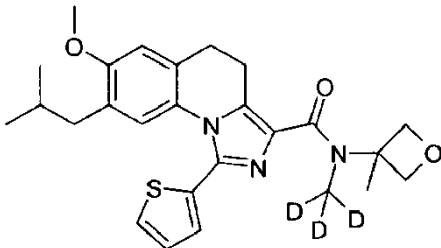
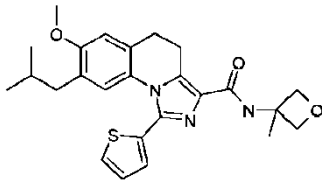
10

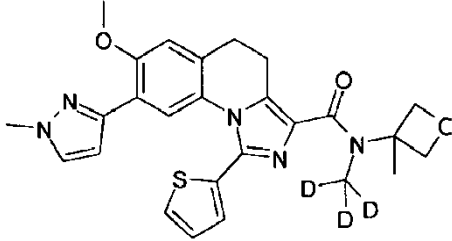
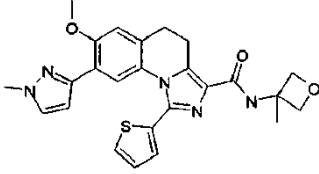
En un vial que contiene ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (2-acetilamino-etil)-amida (227.00 mg; 0.49 mmol; 1.00 eq.) en N,N-dimetilformamida (1.00 mL) se añadió NaH (48.65 mg; 1.22 mmol; 2.50 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió yodometano-d<sub>3</sub> (64.95 µl, 1.02 mmol, 2.10 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto como un sólido blanco (138 mg, 57%).

LCMS: m/z = 501 [M+H]

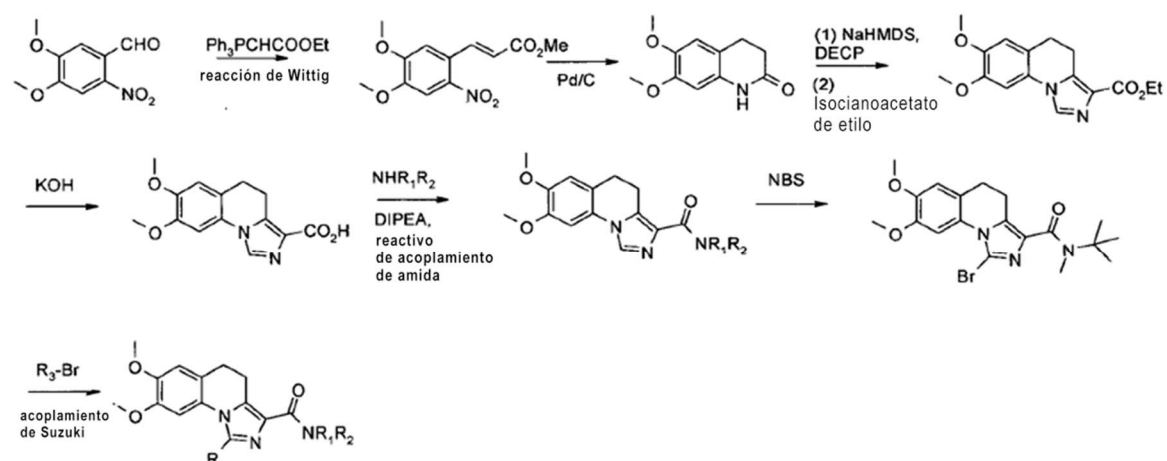
HPLC: Rt = 4.46 min (Método B)

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo 3.

Producto	Material de partida	RMN; LC/MS; HPLC
		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.43 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 6H). m/z = 488 [M+H]
(2-metoxi-d3-1,1-dimetil-etilo)-metil-d3-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (32)		
		m/z = 469 [M+H] Rt= 4.92 min (Método B)
(8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3-metoxi-d3-pirrolidin-1-ilo)-metanona (33)		
		m/z = 469 [M+H] Rt= 4.78 min (Método B)
metil-d3-(3-metil-oxetan-3-ilo)-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (58)		

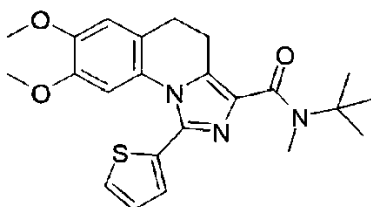
Producto	Material de partida	RMN; LC/MS; HPLC
		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 1.63 (s, 3H). $m/z = 493$ [M+H]
metil- $d_3$ -(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiopen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (130)		

## Esquema 3



## Ejemplo 4

- 5 tert-butil-metilamida del ácido 7,8-Dimetoxi-1-tiopen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (1)



Etapa 1: Éster metílico del ácido (E)-3-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-acrílico

Una mezcla de 4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (1) (2.50 g; 11.84 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (3.96 g; 11.84 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó bajo reflujo y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el éster metílico del ácido (E)-3-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-acrílico (3.10 g, 98%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.75 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.72 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H).

## Etapa 2: 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

5 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-acrílico (4.50 g; 16.84 mmol) en etanol (50 mL) y acetato de etilo (100 mL) se añadió 5% en peso de Pd/C (0.75 g, 0.35 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío para dar 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (3.53 g; 100%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ ppm 2.42 - 2.50 (m, 2H), 2.79 - 2.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H). m/z = 208 [M+H]

## Etapa 3: Etil éster del ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

10 A una solución de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (766 mg; 3.70 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (5.18 mL; 5.18 mmol) a -30°C y la mezcla resultante se agitó a -30°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió clorofosfato de dietilo (0.64 ml, 4.44 mmol) a -30°C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (4.44 ml, 4.44 mmol) seguido de isocianoacetato de etilo (0.44 mL; 4.07 mmol) a -30°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando heptanos/EtOAc para proporcionar 7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (679 mg; 60.8%) como sólido de color marrón pálido. m/z = 303 [M+H].

## 20 Etapa 4: Ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

A una solución de éster etílico de ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (679 mg; 2.25 mmol) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (269.51 mg, 6.74 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche y luego se evaporó para dar un sólido crudo (1.2 g) que contenía ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico como un sólido marrón. El producto crudo se llevó a cabo sin purificación. m/z = 275 [M+H].

## 25 Etapa 5: Tert-butil-metil-amida del ácido dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (50 mg; 0.18 mmol), tert-butil-metilamina (0.03 ml; 0.24 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0.06 ml; 0.36 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió HATU (83.1 mg; 0.22 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil-metilamida de ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (47.0 mg, 47% en dos etapas) como un sólido beige pálido.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.78- 2.84 (m, 2H), 3.00 - 3.06 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H). m/z = 344 [M+H]

## 35 Etapa 6: Tert-butil-metil-amida del ácido 1-bromo-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

A una solución de tert-butil-metilamida de ácido 7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (190 mg; 0.55 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó 1-bromo-pirrolidin-2,5-diona (98 mg, 0.55 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió a agua. La capa acuosa se lavó con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar el producto deseado tert-butil-metilamida de ácido 1-bromo-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (210.00 mg; 90%) como un sólido marrón.

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.45 (s, 9H), 2.76- 2.82 (m, 2H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H). m/z = 422 [M+H]

## Etapa 7: Tert-butil-metil-amida del ácido 7,8-dimetoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

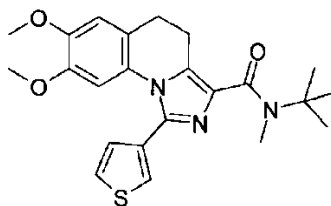
45 A una solución de tert-butil-metilamida de ácido 1-bromo-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (47 mg; 0.11 mmol) y ácido 2-tiofenoborónico (28 mg, 0.22 mmol) en 1,4 dioxano (3.00 ml) y agua (0.3 ml) se añadió carbonato de potasio (31 mg, 0.22 mmol) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (8.53 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar tert-butil-metil-amida del ácido 7,8-dimetoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (14.7 mg; 31%) como un sólido curtido.

50 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.79- 2.86 (m, 2H), 2.98 - 3.05 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.14 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H) m/z = 426 [M+H]



**Ejemplo 5**

tert-butil-metilamida del ácido 7,8-Dimetoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (2)

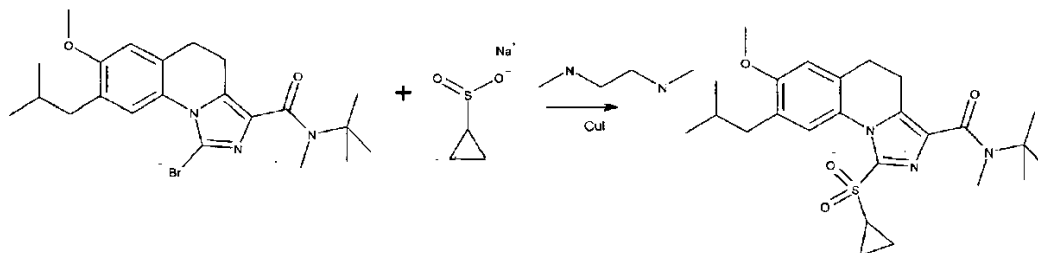


5 A una solución de 1-bromo-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico ácido tert-butil-metil-amida (107.00 mg; 0.25 mmol) y 3 ácido tiofenoborónico (65 mg, 0.51 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) y agua (0.5 ml) se añadió carbonato de potasio (70 mg, 0.51 mmol) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (26 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante la noche a esa temperatura. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil-metil-amida del ácido 7,8-dimetoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (31 mg, 29%) como un sólido curtido.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, ACETONITRILÓ-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.80- 2.87 (m, 2H), 2.99 - 3.05 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=3.0, 1.1 Hz, 1H). m/z = 426 [M+H]

**Ejemplo 6**

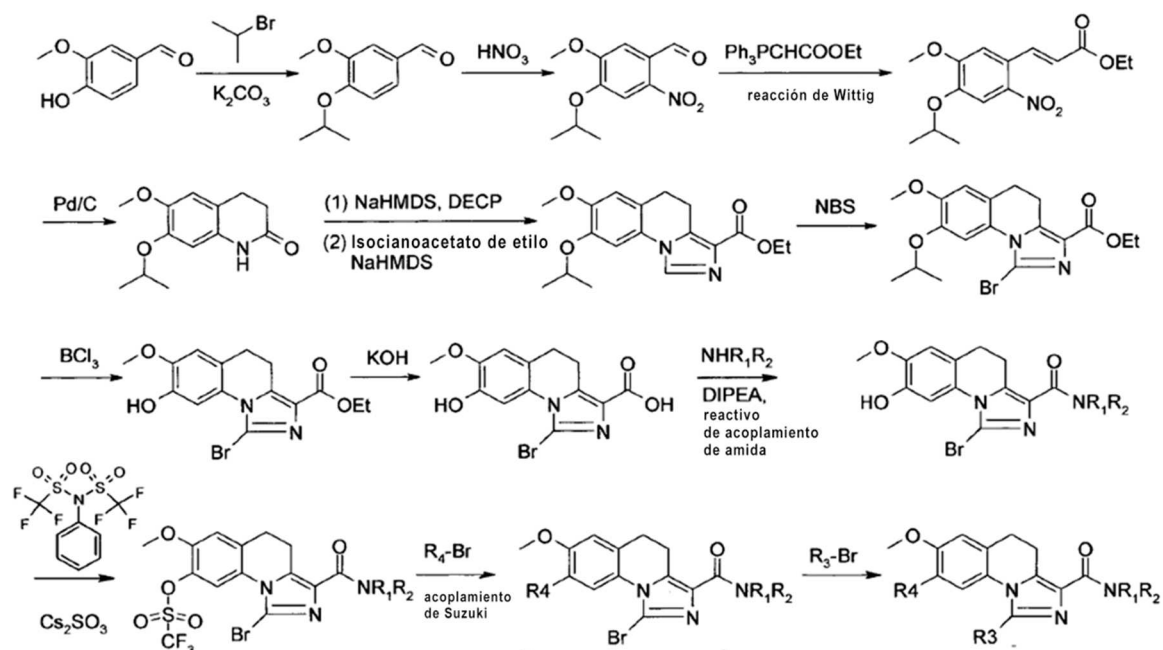
15 Tert-butil-metil-amida del ácido 1-ciclopropanosulfonil-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (34)



20 A tert-butil-metil-amida del ácido 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (50.00 mg; 0.11 mmol; 1.00 eq.), suspendida en N,N-dimetilformamida (2.00 ml), se añadió ácido sodio-ciclopropanosulfónico (21.43 mg, 0.17 mmol, 1.50 eq.), yoduro de cobre (10.62 mg, 0.06 mmol; 0.50 eq.) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (0.02 ml; 0.17 mmol; 1.50 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa (55-70% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, tert-butil-metil-amida del ácido 1-ciclopropanosulfonil-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (9 mg, 17%), como un sólido azul.

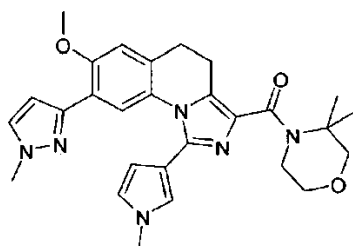
25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 5H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.43 (d, 2H), 1.89 (septeto, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 - 1.14 (m, 5H), 0.88 (d, 6H). m/z = 474 [M+H]

**Esquema 4**



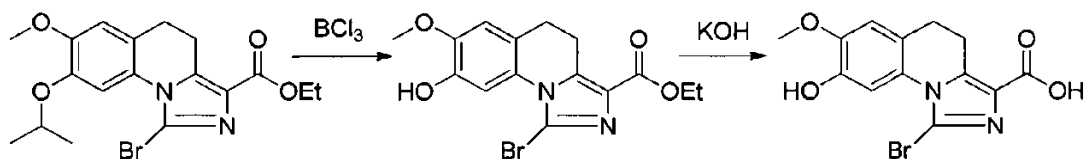
### Ejemplo 7

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(1-metil-1H-pirrol-3-ilo)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (73)



5

Etapa 1: Ácido 1-bromo-8-hidroxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

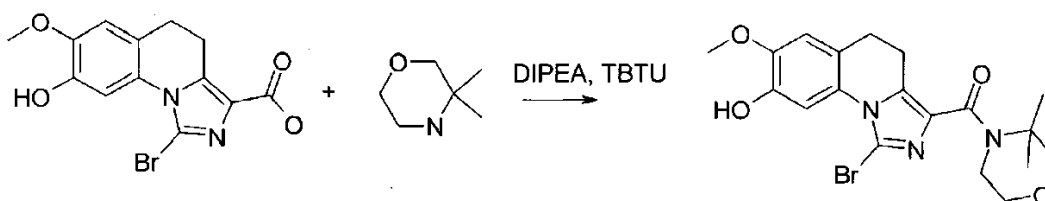


10

A una solución de 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo en DCM se añadió  $\text{BCl}_3$  (1N en DCM) a  $-10^\circ\text{C}$ , y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se inactivó con EtOH, se ajustó el pH a 7 con  $\text{Et}_3\text{N}$ . El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo 1-bromo-8-hidroxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo. Se añadieron EtOH, agua y KOH, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se ajustó el pH a 5 con HCl concentrado. A continuación, la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto que se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto puro.

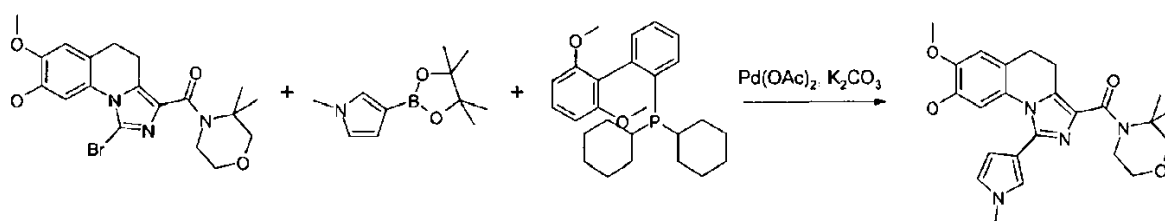
15

Etapa 2: (1-Bromo-8-hidroxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-ilo)-metanona



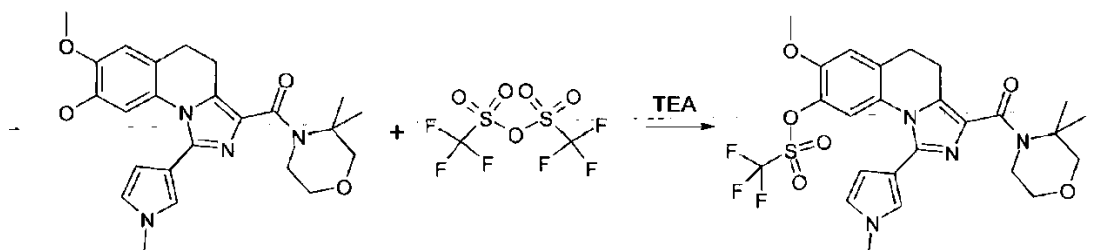
- 5 A ácido 1-bromo-8-hidroxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (100.00 mg; 0.29 mmol; 1.00 eq.) En DCM (2.00 ml; 31.20 mmol; 105.82 eq.) se añadió DIPEA (0.06 ml; 0.35 mmol; 1.20 eq.), 3,3-dimetilmorfolina (0.06 ml; 0.44 mmol; 1.50 eq.) y TBTU (189.35 mg; 0.59 mmol; 2.00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el producto de partida como un sólido blanquecino (128 mg, 100%)

Etapa 3: (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-hidroxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona



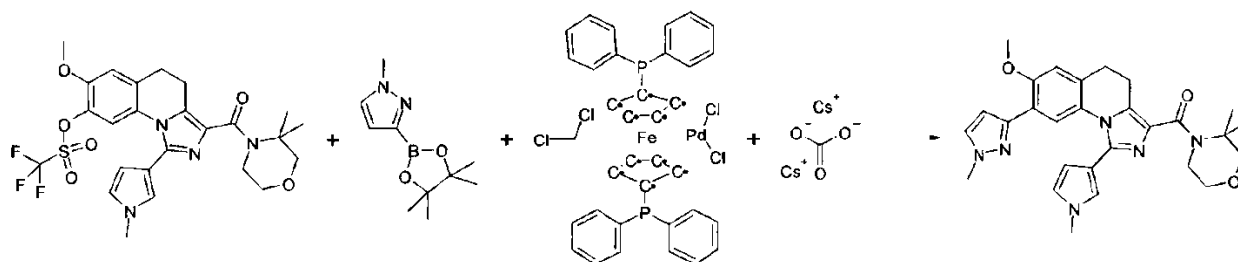
- 10 A (1-Bromo-8-hidroxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (500.00 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq.) disuelto en dioxano (10.00 ml) y agua (1.00 ml), se añadió 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (355.97 mg, 1.72 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (12.86 mg; 0.06 mmol; 0.05 eq.), dicitohexilo-(2',6'-dimetoxi-bifenilo)2-il)-fosfano (47.05 mg, 0.11 mmol, 0.10 eq.) y carbonato de potasio (475.15 mg, 3.44 mmol, 3.00 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 5 h. La mezcla de reacción se purificó durante 5 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna (EtOAc al 80-100%/hexanos, luego 0-20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-hidroxi]7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (261.00 mg; 52%) como un sólido amarillo.

Etapa 4: 3-(3,3-dimetil-morfolino-4-carbonil-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-il éster de ácido trifluoro-metanosulfónico



- 20 A (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-hidroxi-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (250.00 mg; 0.57 mmol; 1.00 eq.) disuelto en DCM (5.00 ml) se añadió trietilamina (0.24 ml; 1.72 mmol; 3.00 eq.). La reacción se enfrió a -78°C y se agitó durante 30 minutos, luego se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.29 ml, 1.72 mmol, 3.00 eq.) y la reacción se continuó agitando a -78°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se liofilizó durante la noche para proporcionar 3-(3,3-dimetil-morfolino-4-carbonil)-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico como producto crudo.

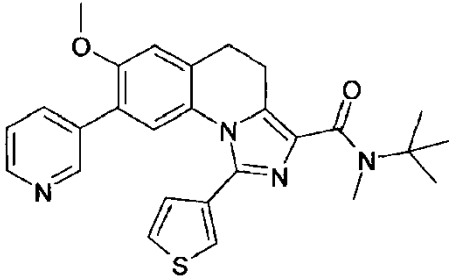
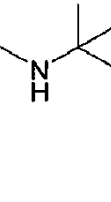
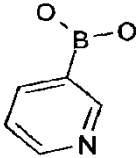
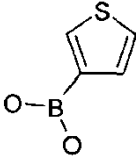
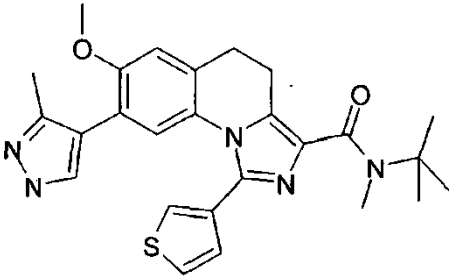
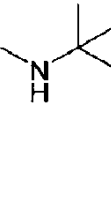
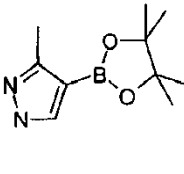
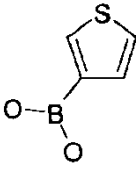
Etapa 5: (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona

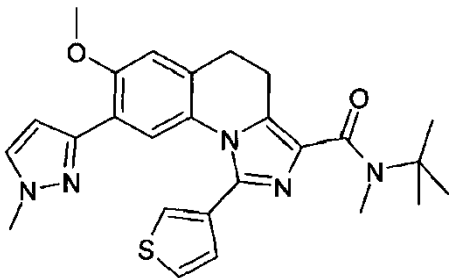
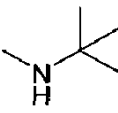
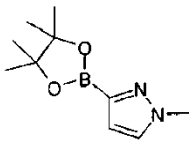
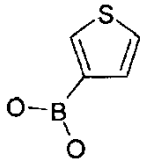
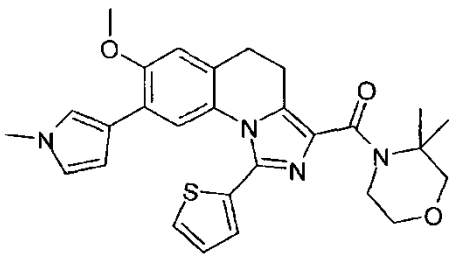
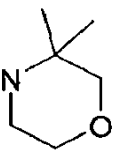
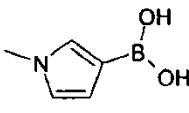
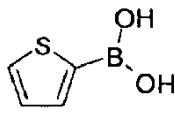


- 5 A ácido trifluoro-metanosulfónico 3-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]éster de quinolin-8-ilo (70.00 mg; 0.12 mmol; 1.00 eq.) suspendido en dioxano (2.00 ml; 23.47 mmol; 190.65 eq.) y agua (0.20 ml), se añadió 1-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol(51.23 mg; 0.25 mmol; 2.00 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(ii), complejo con diclorometano (1:1) (20.11 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.) y carbonato de cesio (120.34 mg, 0.37 mmol, 3.00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en fase reversa (CH<sub>3</sub>CN al 35-45% en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar (3,3-dimetilmorfolin-4-ilo)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (7 mg; 11%) como un sólido blanco.
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.96-3.86 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.41 (s, 6H). LCMS: *m/z* = 501 [M+H]

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al ejemplo 7.

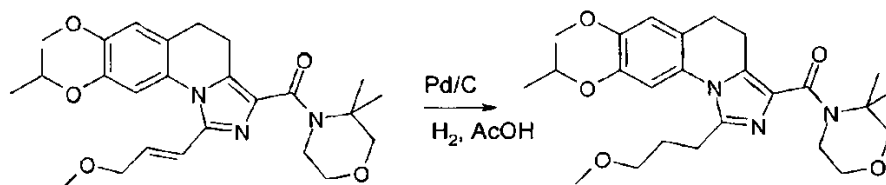
Producto	Amina	Ácido borónico R1	Ácido borónico R2	RMN; LC/MS
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-2-il]-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (75)</p>				<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.85 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 8H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.42 (s, 6H). <i>m/z</i> = 504 [M+H]
				<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.62

Producto	Amina	Ácido borónico R1	Ácido borónico R2	RMN; LC/MS
(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (98)				(t, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.94- 2.87 (m, 2H), 1.60 (s, 3H). <i>m/z</i> = 475 [M+H]
				<i>m/z</i> = 474 [M+H]
tert-butil-metilamida del ácido 7-Metoxi-8-piridin-3-il-1-tiofen-3-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (8)				
				<i>m/z</i> = 476 [M+H]; Rt= 3.23 min (Método B)
tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (76)				

Producto	Amina	Ácido borónico R1	Ácido borónico R2	RMN; LC/MS
 <p>tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (77)</p>				m/z= 476 [M+H]
 <p>(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (143)</p>				<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.82 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 5H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). m/z = 503 [M+H]

**Ejemplo 8**

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-propil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (82)

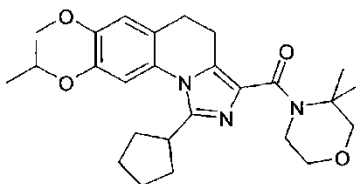


A (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-((E)-3-metoxi-propenil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (60.00 mg; 0.13 mmol; 1.00 eq suspendido en ácido acético (3.00 ml)) se añadió paladio sobre carbón (0.05 ml; 0.64 mmol; 5.00 eq.). El matraz se tapó y se cubrió con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió trietilamina para neutralizar el AcOH. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa (40-45% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-propil)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (17.00 mg; 28%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.58 (septeto, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 5H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.04 - 2.95 (m, 4H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.29 (d, 6H). *m/z* = 472 [M+H]

### Ejemplo 9

(1-Ciclopentil-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona ( 83)

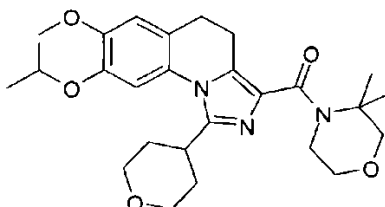


De manera similar al ejemplo 8 anterior, la (1-ciclopentil-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona se obtuvo a partir de (1-ciclopent-1-enil-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (30.00 mg; 0.06 mmol; 1.00 eq.) y paladio sobre carbono (0.02 ml; 0.32 mmol; 5.00 eq.) con un rendimiento del 60% (18 mg) como un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.53 (septeto, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 5H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.54 (quinteto, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.30 (d, 6H). *m/z* = 468 [M+H]

### Ejemplo 10

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tetrahidropiran-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (84)

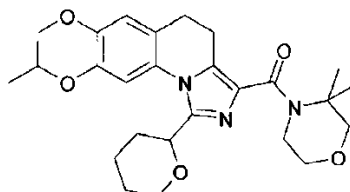


De manera similar al ejemplo 8 anterior, se obtuvo (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tetrahidropiran-4-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona a partir de [1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (75.00 mg; 0.16 mmol; 1.00 eq.) y paladio sobre carbono (0.06 ml; 0.78 mmol; 5.00 eq.) con 16% de rendimiento (12 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.56 (septeto, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 8H), 3.47 - 3.38 (m, 5H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.31 (d, 6H). *m/z* = 484 [M+H]

### Ejemplo 11

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona (85)



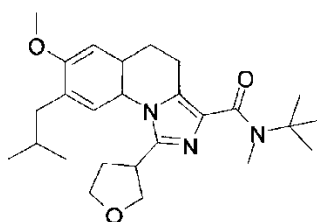
De manera similar al ejemplo 8 (arriba), se obtuvo (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il]-metanona a partir de [1-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-8-isopropoxi-7-metoxi-

4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (60.00 mg; 0.12 mmol; 1.00 eq.) y paladio sobre carbono ( 0.04 ml; 0.62 mmol; 5.00 eq.) con 55% de rendimiento (33 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 3H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.77 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.29 (d, 3H). *m/z* = 484 [M+H]

### Ejemplo 12

N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (94)



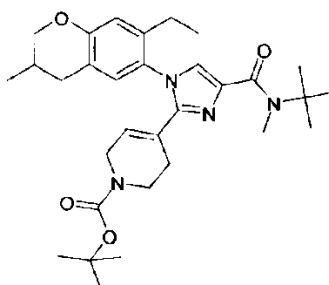
De manera similar al ejemplo 8 (arriba), se obtuvo N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida a partir de N-(tert-butil)-1-(2,5-dihidrofuran-3-il)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (150 mg, 0.34 mmol) y 10% Pd/C (75 mg) con 21% de rendimiento (32 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.3 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 5H), 3.0 (s, 3H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 0.88-0.87 (m, 6H). *m/z* = 440 [M+H]

### Ejemplo 13

N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (22)

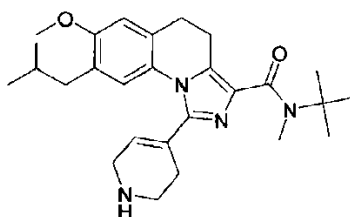
Etapa 1: tert-butil-4-(3-(tert-butil(metil)carbamoil)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-1-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato



De manera similar al esquema 2, se obtuvo tert-butil-4-(3-(tert-butil(metil)carbamoil)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-1-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato en 83% (500 mg) como un sólido amarillo pálido.

*m/z* = 551 [M+H]

Etapa 2: N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida



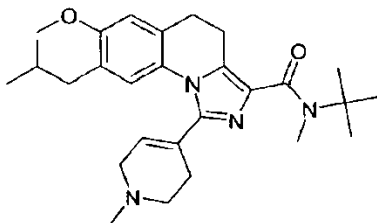
A 4-(3-(tert-butil(metil)carbamoil)-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-1-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (210 mg, 0.38 mmol) a 0°C se añadió TFA en DCM (0.3 ml de TFA en 0.7 ml de DCM) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución de salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El



producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. (45%, 180 mg, semisólido marrón claro).

$m/z = 451 [M+H]$

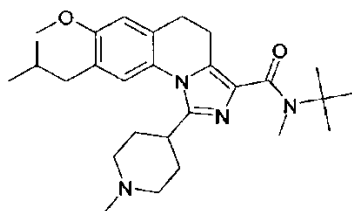
5 Etapa 3: N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida



10 A una solución en agitación de N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (180 mg, 0.4 mmol) en metanol (5 ml) a 0°C se añadieron formaldehído (solución acuosa al 40%) (24 mg, 0.8 mmol) y cianoborohidruro sódico (50 mg, 0.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el metanol se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. 82%, 150 mg, semisólido marrón claro).

$m/z = 465 [M+H]$

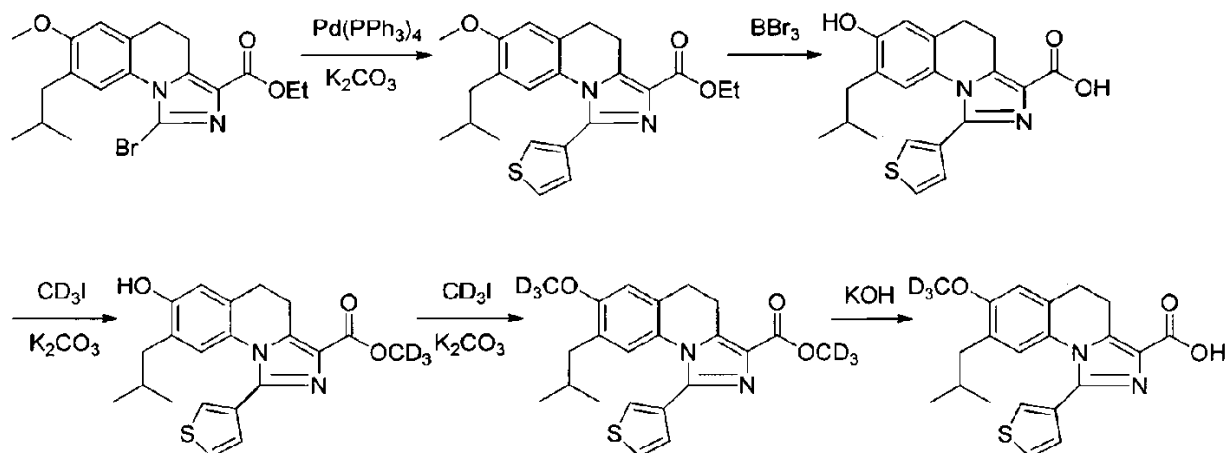
15 Etapa 4: N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolina-3-carboxamida



20 A una solución en agitación de N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (150 mg, 0.32 mmol) en metanol (10 ml) se añadió 10% Pd/C (75 mg) y se agitó a 65°C bajo presión de H<sub>2</sub> (5 kg) por 5 h. La reacción se filtró a través de celite y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto puro (6%, 6 mg) en forma de un sólido marrón pálido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 7H), 1.53 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).  $m/z = 467.2 [M+H]$

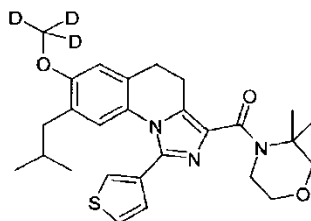
### Esquema 5



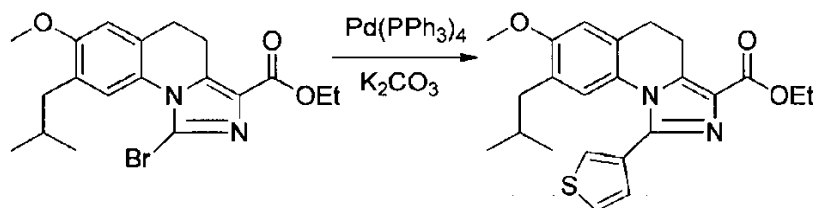
25

**Ejemplo 14**

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isobutil-7-metoxi-d3-1-tiofen-3-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona (41)



Etapa 1: 8-isobutil-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo

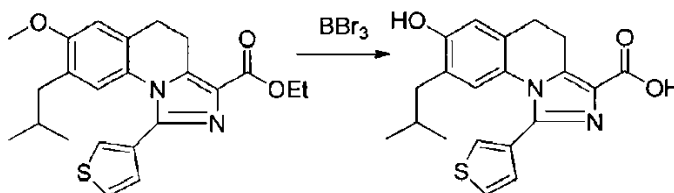


5

A 1-bromo-8-isobutil-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (2.0 g, 4.91 mmol), se añadió ácido tiofen-3-ilborónico (1.26 g, 9.82 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.13 g, 0.982 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.36 g, 9.82 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml), y la reacción se agitó a 90°C durante la noche en atmósfera de argón. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:8, v/v) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1.65 g, 82%).

10

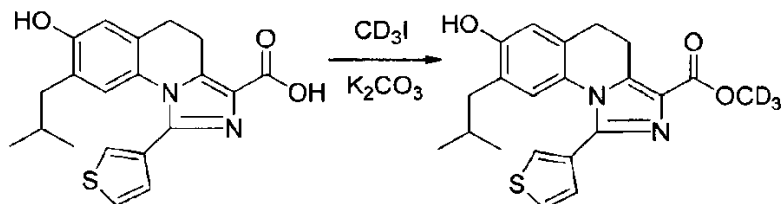
Etapa 2: Ácido 7-hidroxi-8-isobutil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



A una solución de 8-isobutil-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (1.65 g, 4.02 mmol) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (4 mL) a -50°C bajo atmósfera de argón y la reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadió EtOH y agua gota a gota a la mezcla y la mezcla se extrajo con EA (15 mL x 3). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo (2.5 g, crudo).

15

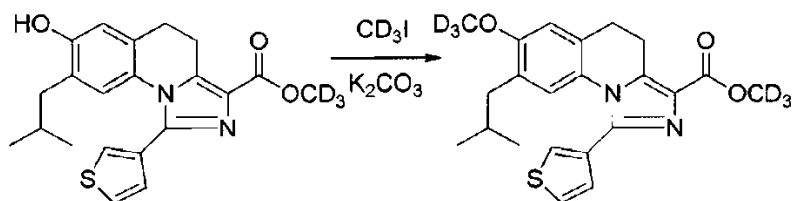
Etapa 3: Metil-d3-7-hidroxi-8-isobutil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato



A la solución de ácido 7-hidroxi-8-isobutil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (2.5 g, crudo, 6.79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.18 g, 20.37 mmol) en MeCN (30 mL) se añadió CD<sub>3</sub>I (1.18 g, 8.15 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA (15 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:8, v/v) para proporcionar el producto deseado (450 mg, 17%).

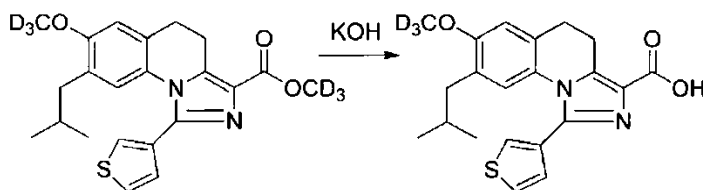
20

Etapa 4: Metil-d3-8-isobutil-7-metoxi-d3-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato



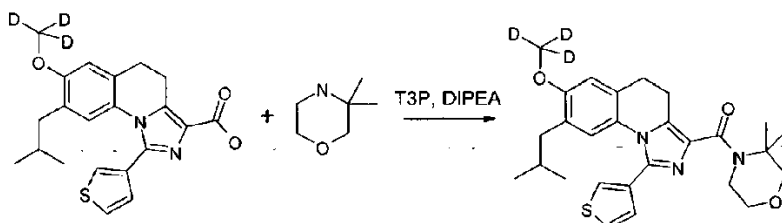
5 A la solución de metil-d3-7-hidroxi-8-isobutil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato (450 mg, 1.09 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (5 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (451 mg, 3.27 mmol) y CD<sub>3</sub>I (190 mg, 1.31 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE = 1:4, v/v) para proporcionar el producto deseado (200 mg, 46%).

Etapa 5: Ácido 8-isobutil-7-metoxi-d3-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



10 A metil-d3-8-isobutil-7-metoxi-d3-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato (200 mg, 0.497 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se añadió a una solución de KOH (112 mg, 1.99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y se añadió HCl acuoso (1 N) gota a gota para ajustar el pH=3. La mezcla se extrajo con EA (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el producto deseado (139 mg, 73%).

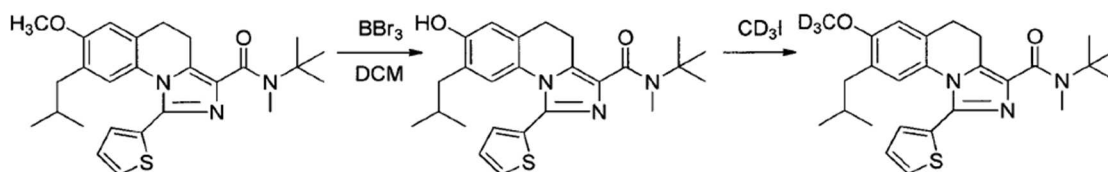
15 Etapa 6: (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isobutil-7-metoxi-d3-1-tiofen-3-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-il)-metanona



20 A ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (30.00 mg; 0.08 mmol; 1.00 eq.) suspendido en DCM (2.00 ml; 31.20 mmol; 400.93 eq.) se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina 2,4,6-trióxido (0.07 ml; 0.12 mmol; 1.50 eq.), 3,3-dimetil-morfolina (13.44 mg, 0.12 mmol, 1.50 eq.) y etil-diisopropilamina (0.04 ml; 0.23 mmol; 3.00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando HPLC preparativa (62-72% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, (3,3-dimetilmorfolino)(8-isobutil-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)metanona (25.00 mg, 67%), como un sólido blanco.

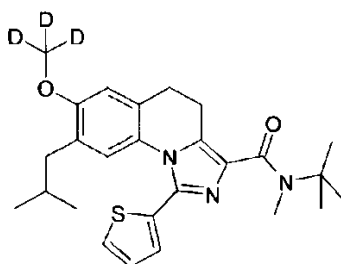
25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.17 (d, 2H), 1.64 (septeto, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.74 (d, 6H). LCMS: m/z = 483 [M+H]

#### Esquema 6

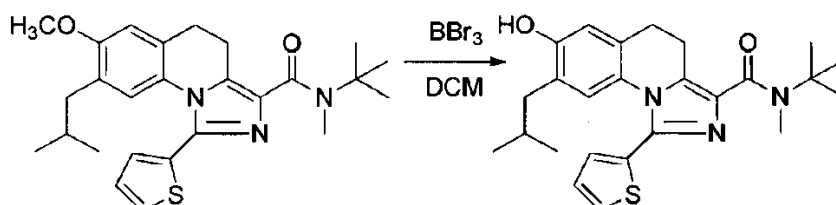


#### Ejemplo 15

30 tert-butil-metilamida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-d3-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (53)

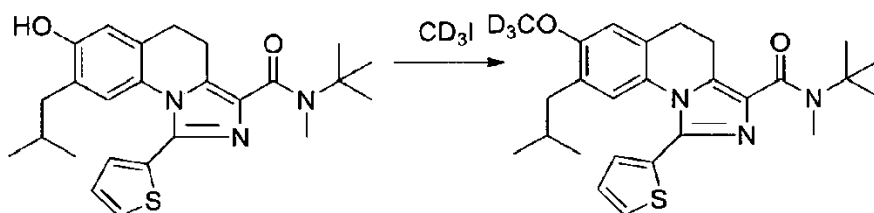


Etapa 1: N-(tert-butil)-7-hidroxi-8-isobutil-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida



5 A una solución de N-(tert-butil)-8-isobutil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolina-3-carboxamida (150 mg, 0.33 mmol) en DCM (5 mL) se añadió gota a gota de  $\text{BBr}_3$  (1 mL) a  $-50^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (5 mL x 3). La capa orgánica se secó, se concentró para dar el producto crudo que se lavó con EA y se secó para proporcionar el producto puro como un sólido blanco. (135 mg, 93%).

10 Etapa 2: tert-butil-metil-amida de ácido 8-isobutil-7-metoxi-d3-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

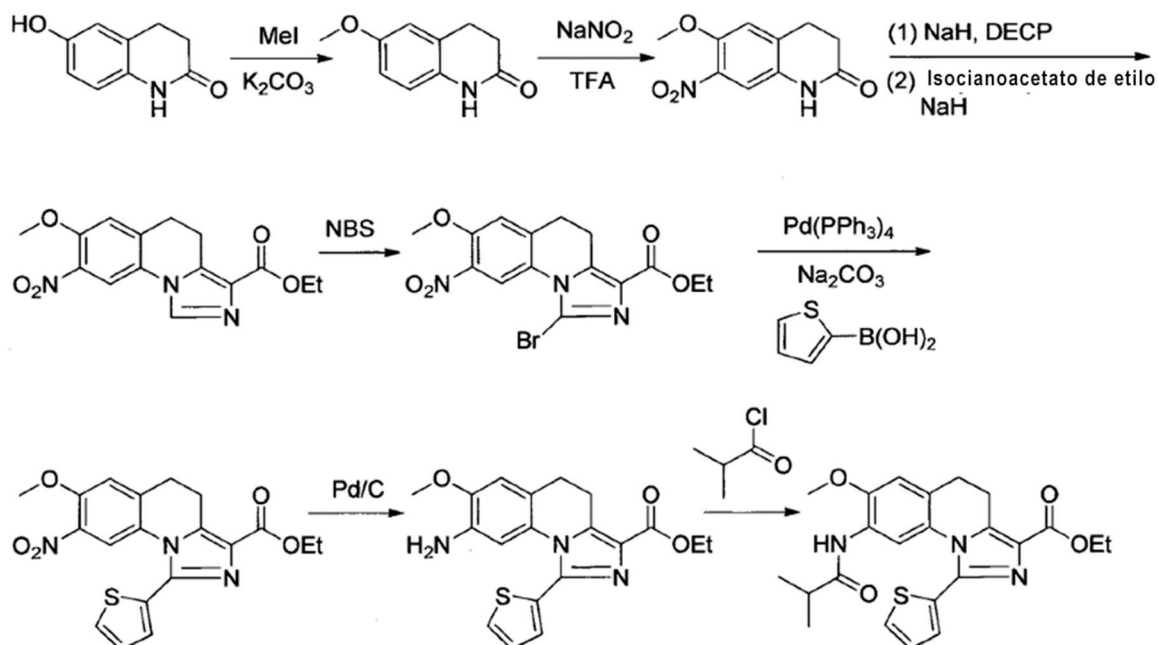


15 A N-(tert-butil)-7-hidroxi-8-isobutil-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (135 mg, 0.309 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (128 mg, 0.927 mmol) y  $\text{CD}_3\text{I}$  (67 mg, 0.463 mmol) y la reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EA:PE = 1:2, v:v) para proporcionar el producto como un sólido blanco (70 mg, 50%).

$m/z = 455$  [M+H]

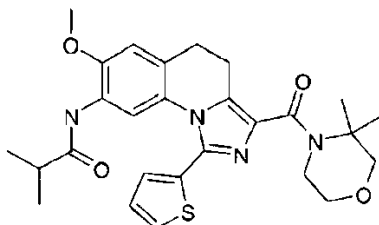
HPLC Rt= 4.91 min (Método B)

## Esquema 7

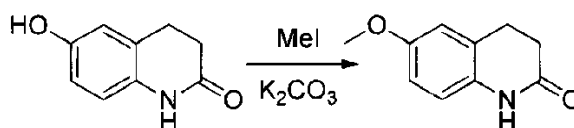


## Ejemplo 16

N-[3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-ilo]-isobutiramida (78)

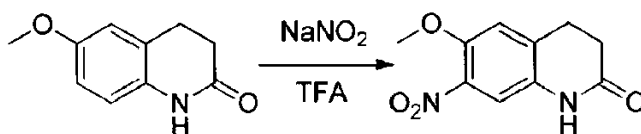


## 5 Etapa 1: 6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



A 6-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (30 g, 184 mmol) en DMF (400 mL) se añadieron  $K_2CO_3$  (63.5 g, 460 mmol) y  $CH_3I$  (39 g, 276 mmol) y la mezcla se agitó a  $60^\circ C$  durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con EA (50 mL). El filtrado y los lavados se extrajeron con EA (500 mL x 4). La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se concentró para proporcionar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (21.2 g, 65%).

## Etapa 2: 6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Se añadió  $NaNO_2$  (19.2 g, 0.11 mmol) en porciones a una solución de 6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (8.2 g, 0.12 mmol) en TFA (150 mL) a  $0^\circ C$ , luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La

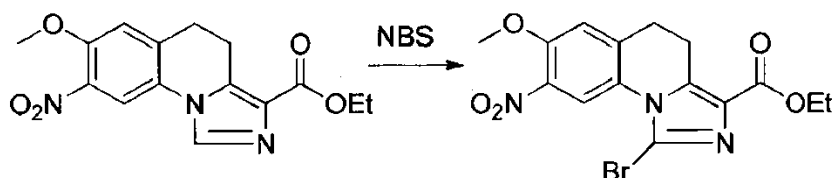
mezcla se vertió en agua helada (60 mL) y se filtró. La torta se lavó con éter (20 mL) y se secó a vacío para proporcionar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (15 g, 63%).

Etapa 3: 7-metoxi-8-nitro-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



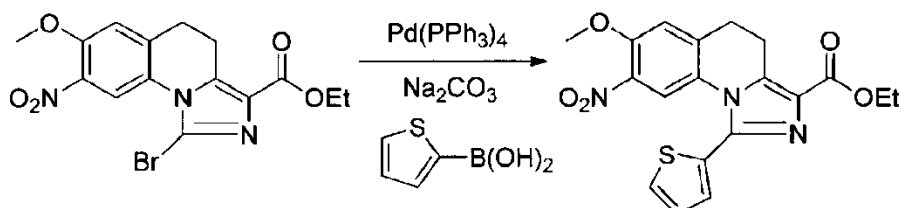
- 5 A una solución de 6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (10 g, 45 mmol) en THF (150 mL) se añadió NaH (2.7 g, 67.6 mmol) a  $-30^{\circ}\text{C}$  y la mezcla resultante se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió clorofosfato de dietilo (15.5 g, 90 mmol) a  $-15^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió isocianoacetato de etilo (5.1 g, 90 mmol) a  $-30^{\circ}\text{C}$  y luego NaH (3.7 g, 90.1 mmol) a  $-30^{\circ}\text{C}$ .  
10 La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos adicionales. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con DCM (300 mL) y la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró para proporcionar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (16.1 g).

Etapa 4: 1-bromo-7-metoxi-8-nitro-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



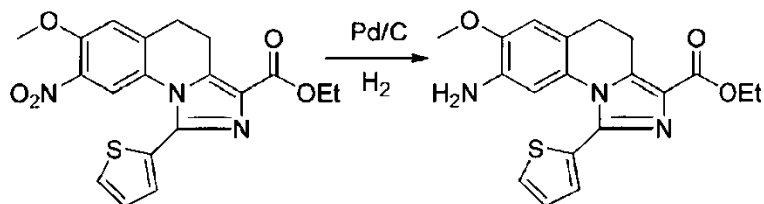
- 15 A una solución de 7-metoxi-8-nitro-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (14.3 g, 45.1 mmol) en DCM se añadió NBS (16.2 g, 90.2 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en EtOAc y la solución se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido marrón pálido. (7.9 g, 44%).  
20

Etapa 5: 7-metoxi-8-nitro-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



- 25 A 1-bromo-7-metoxi-8-nitro-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (7.8 g, 19.7 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y agua (20 mL) se añadió ácido tiofen-2-ilborónico (3.78 g, 29.5 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.4 g, 39.4 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4.5 g, 3.94 mmol), y la mezcla se calentó a  $90^{\circ}\text{C}$  toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:4) para proporcionar el producto deseado. (6.4 g, 81%).

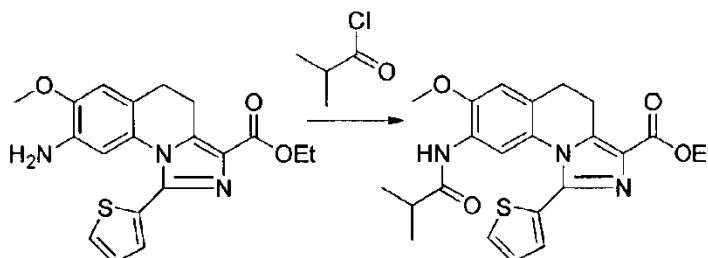
Etapa 6: 8-amino-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



- 30 A 7-metoxi-8-nitro-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (6.4 g, 16 mmol) en EtOH (120 mL) se añadió Pd/C (1 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La

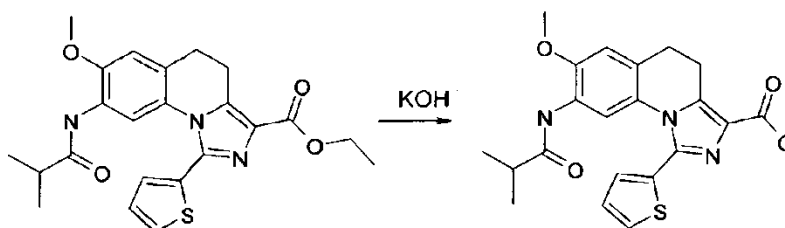
reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con EA (100 mL). El filtrado y los lavados (200 mL) se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5.7 g, 97%).

Etapa 7: 8-isobutiramido-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



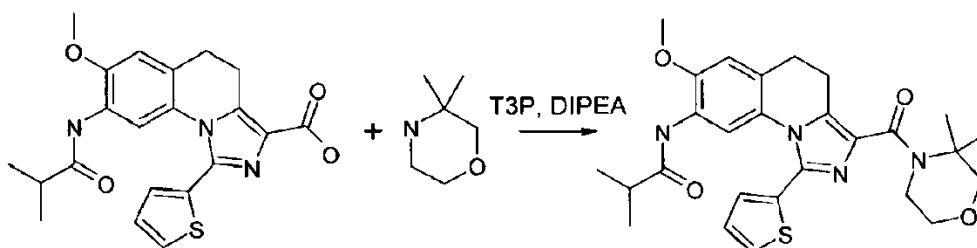
- 5 Se añadió cloruro de isobutirilo (139 mg, 1.3 mmol) a una solución de 8-amino-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3 de carboxilato de etilo (400 mg, 1.1 mmol) y TEA (262 mg, 2.6 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 h. La mezcla se vertió en agua helada (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica (200 mL) se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (140 mg, 30%).

10 Etapa 8: Ácido 8-isobutirilamino-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



- 15 A éster etílico del ácido 8-isobutirilamino-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (130.00 mg; 0.30 mmol; 1.00 eq.) disuelto en metanol (3.00 ml) y agua (0.30 ml) se añadió hidróxido de potasio (24.89 mg, 0.44 mmol, 1.50 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró y se liofilizó durante la noche para proporcionar el producto deseado ácido 8-isobutirilamino-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico como un sólido amarillo.

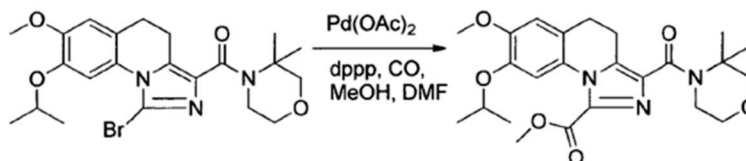
Etapa 9: N-[3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-il]-isobutiramida



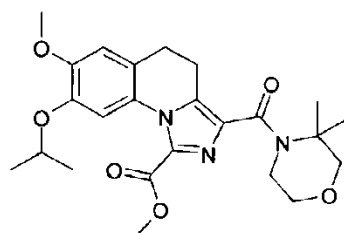
- 20 A ácido 8-isobutirilamino-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (40.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.) suspendido en DCM (3.00 ml; 46.80 mmol; 481.44 eq.) se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfano 2,4,6-trióxido (T3P) (0.09 ml; 0.15 mmol, 1.50 eq.), 3,3-dimetilmorfolina (16.79 mg, 0.15 mmol, 1.50 eq.) y etil-diisopropilamina (0.05 ml; 0.29 mmol; 3.00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC preparativa (38-48% de CH<sub>3</sub>CN al 0.1% de NH<sub>4</sub>OH en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, N-[3-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-il]-isobutiramida (39.00 mg; 79%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 5H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6H). *m/z* = 509 [M+H]

Esquema 8

**Ejemplo 17**

Éster metílico del ácido 3-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-carboxílico (144)

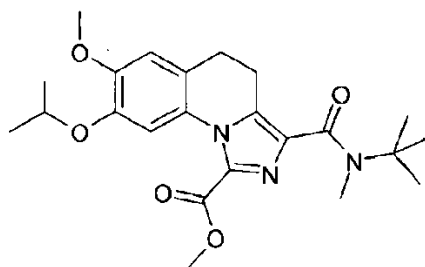


5 Se preparó (1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona de una manera similar al esquema 2 de la Etapa 8). A (1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona (2 g, 4.2 mmol) en DMF (30 mL) se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (269 mg, 1.2 mmol), DPPP (494 mg, 1.2 mmol), MeOH (3 mL), TEA (3 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 mL), se extrajo con EA (150 x 3 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía de columna (PE:EA=4:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (900 mg, 31%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.47 (septeto, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.27 (d, 6H). m/z = 458 [M+H]

**15 Ejemplo 18**

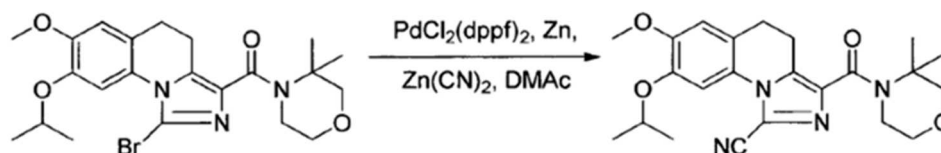
Éster metílico del ácido 3-(tert-butil-metil-carbamoil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-carboxílico (74)



20 El éster metílico del ácido 3-(tert-butil-metil-carbamoil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-carboxílico se preparó de manera similar al ejemplo 17 anterior, usando tert-butil-metil-amida del ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico como material de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (d, 6H). m/z =430 [M+H]

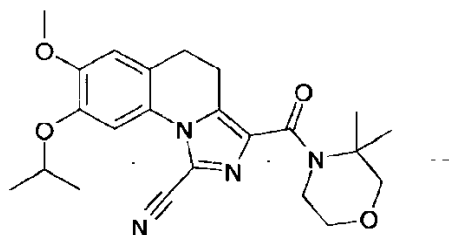
Esquema 9





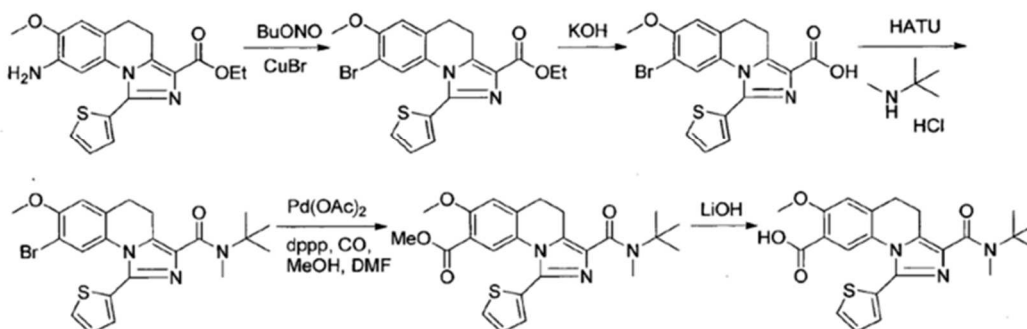
**Ejemplo 19**

3- (3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-1-carbonitrilo (145)

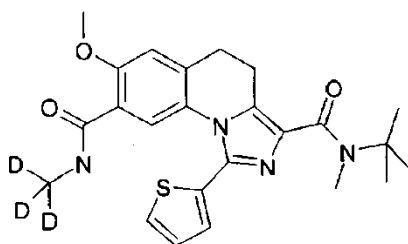


5 A (1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona (2 g, 4.2 mmol) en DMAc (40 mL) se añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (344 mg, 1.2 mmol), Zn (54 mg, 1.2 mmol), PdCl<sub>2</sub>DPPF (54 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 165°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua (100 mL), y se extrajo con EA (100 x 3 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía de columna (PE:EA=10:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (800 mg, 45%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.53 (septeto, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.33 (d, 6H). *m/z* = 425 [M+H]

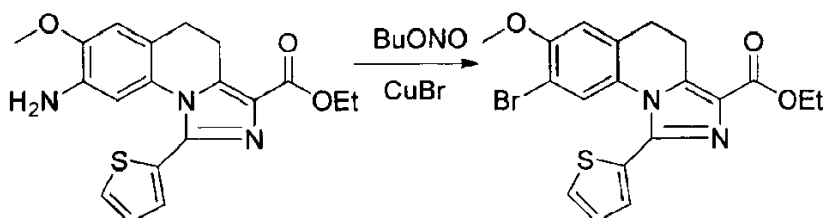
**Esquema 10****Ejemplo 20**

3-(tert-butil-metil-amida)8-metil-d3-amida del ácido 7-Metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3,8-dicarboxílico (90)



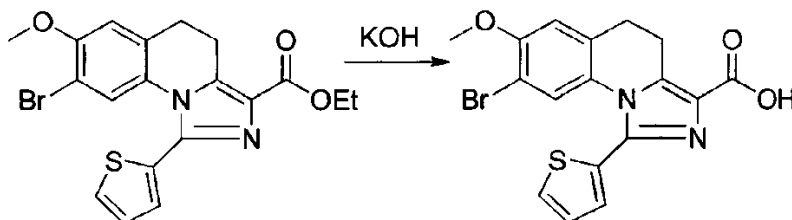
15

Etapas 1: 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo



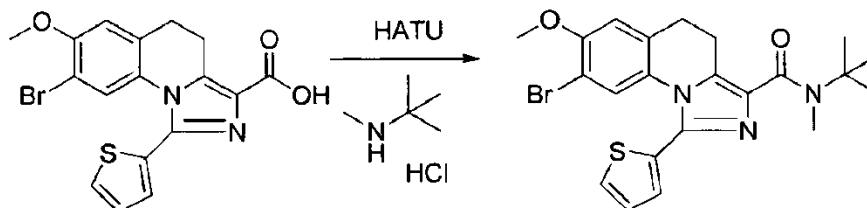
5 A una solución de nitrito de butilo (3.9 g, 37.8 mmol) y CuBr (7.15 g, 50.4 mmol) en MeCN (200 mL), se añadió 8-amino-7-metoxi-1-(tiofen-2-ilo)4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (9.3 g, 25.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con una solución de HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EA:DCM=1:10, v:v) para proporcionar el producto deseado. (8.5 g, 70%).

Etapa 2: Ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico



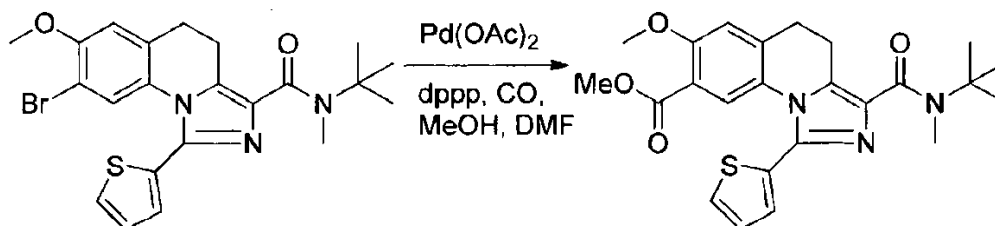
10 A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxilato de etilo (6.0 g, 13.9 mmol) en THF (100 mL) se añadió la solución de KOH (4.67 g, 83.3 mmol) en agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se ajustó a pH=3.0 con HCl acuoso. El sólido generado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto deseado (4.77 g, 85%).

Etapa 3: 8-bromo-N-(tert-butil-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida



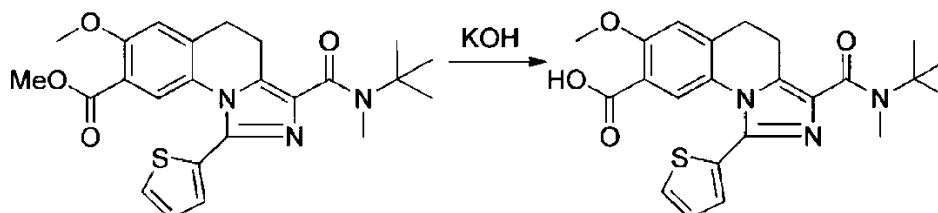
15 A ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (4.52 g, 11.19 mmol) en DMF (80 mL) se añadió hidrocloreto de N,2-dimetilpropan-2-amina (2.06 g, 16.78 mmol), HATU (8.53 g, 22.38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:4, v:v) para dar el producto deseado como un sólido blanco (2.44 g, 46%).

Etapa 4: 3-(tert-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-8-carboxilato de metilo



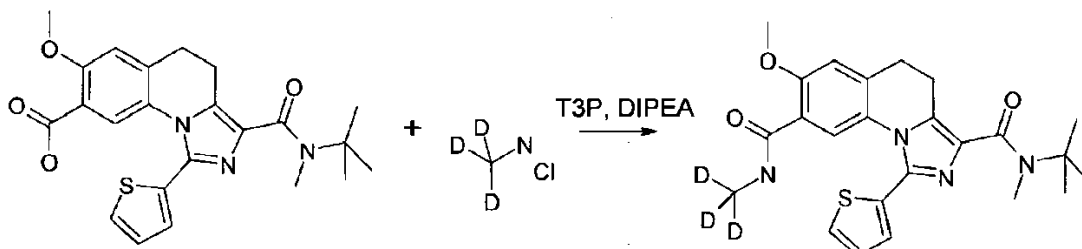
25 A 8-bromo-N-(tert-butil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxamida (300 mg, 0.634 mmol) en DMF (6 mL) y MeOH (2 mL), se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (43 mg, 0.19 mmol), dppp (79 mg, 0.19 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó en CO a 100°C durante 6 h. La mezcla se purificó por cromatografía de columna (EA:PE=1:4, v:v) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (225 mg, 81%).

Etapa 5: Ácido 3-(tert-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-8-carboxílico



5 A 3-(tert-butil(metil)carbamoil)-7-metoxi-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-8-carboxilato de metilo (700 mg, 1.55 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se añadió KOH (692 mg, 12.36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. El THF se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 6.0 con HCl acuoso. El sólido generado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (400 mg, 59%).

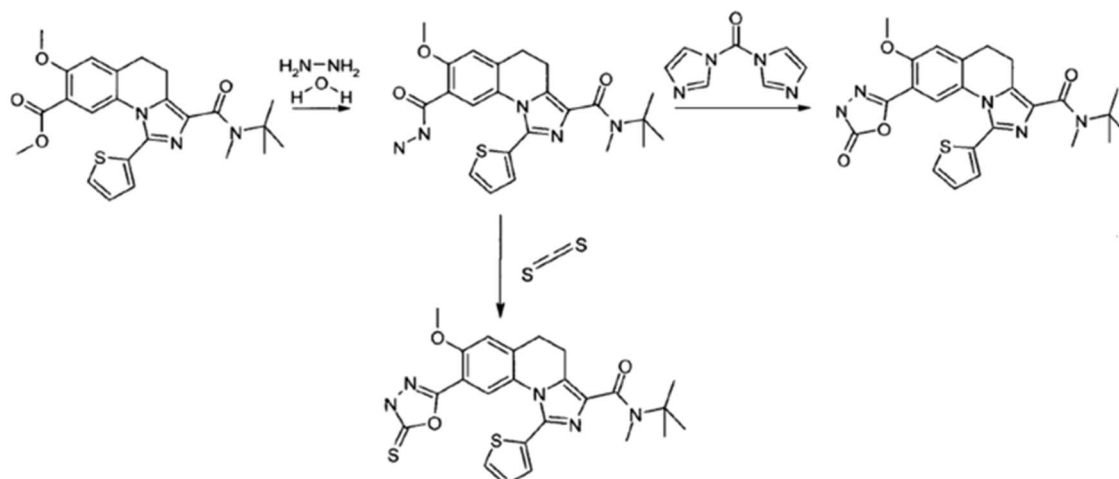
Etapa 6: Ácido 7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3,8-dicarboxílico 3-(tert-butil-metil-amida)8-metil-d3-amida



10 A ácido 3-(tert-butil-metil-carbamoil)-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-carboxílico (35.00 mg; 0.08 mmol, 1.00 eq.) suspendido en DCM (2.00 ml; 31.20 mmol; 391.82 eq.) se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisofinano-2,4,6-trióxido (0.07 ml; 0.12 mmol; 1.50 eq.), hidrocloreto de metilamina (8.43 mg; 0.12 mmol; 1.50 eq.) y etildiisopropilamina (0.04 ml; 0.24 mmol; 3.00 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC preparativa (35-40% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, 3-(tert-butil-metilamida)8-metilamida del ácido 7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3,8-dicarboxílico, (34.00 mg, 94%), como un sólido blanco.

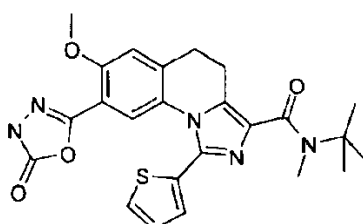
15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.06 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 7H), 1.44 (s, 9H). *m/z* = 456 [M+H]

### Esquema 11



### Ejemplo 21

20 tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-8-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (132)



Etapa 1: Tert-butil-metil-amida del ácido 8-hidrazinocarbonil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

5 Al éster metílico del ácido 3-(tert-butil-metil-carbamoyl)-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-8-carboxílico (160.00 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq.) disuelto en propan-2-ol (4.00 ml), se añadió hidrato de hidrazina (52.98 mg, 1.06 mmol, 3.00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se concentró y se liofilizó para proporcionar el producto crudo deseado tert-butil-metil-amida del ácido 8-hidrazinocarbonil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-ácido carboxílico, como un sólido blanquecino.

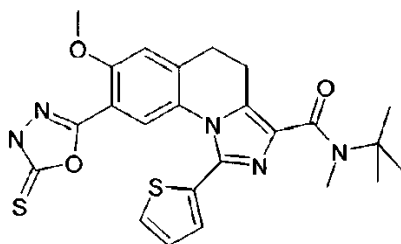
Etapa 2: tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-8-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico

10 A tert-butil-metil-amida del ácido 8-hidrazinocarbonil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (20.00 mg; 0.04 mmol; 1.00 eq.) suspendido en DMSO (2.00 ml), se añadió di-imidazol-1-il-metanona (10.73 mg; 0.07 mmol; 1.50 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se purificó usando HPLC preparativa (15-25% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-8-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (14.00 mg, 66%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.37 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 7H), 1.45 (s, 9H). *m/z* = 480 [M+H]

### Ejemplo 22

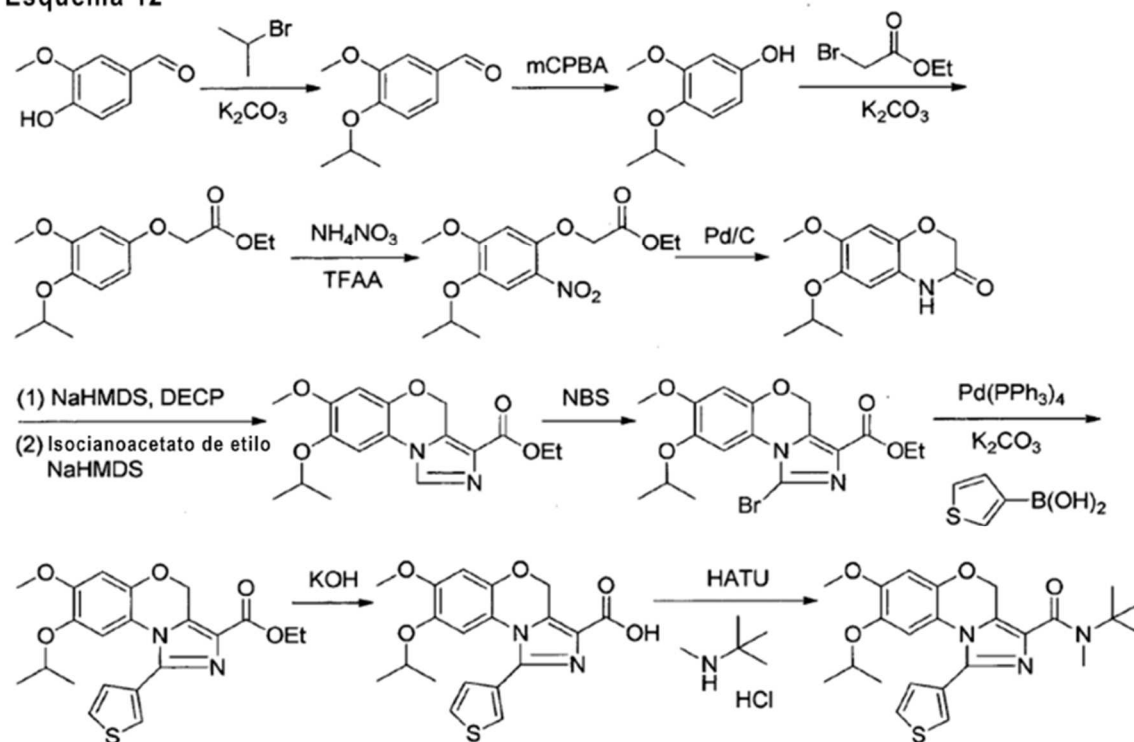
20 tert-butil-metil-amida del ácido 7-Metoxi-1-tiofen-2-il-8-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a] quinolin-3-carboxílico (133).



25 A tert-butil-metilamida de ácido 8-hidrazinocarbonil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (20.00 mg; 0.04 mmol; 1.00 eq.) suspendida en DMSO (2.00 ml), se añadió metanodiona (5.04 mg; 0.07 mmol; 1.50 eq.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó usando HPLC preparativa (10-30% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, tert-butil-metilamida de ácido 7-metoxi-1-tiofen-2-il-8-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]quinolin-3-carboxílico (10.00 mg; 46%) , como un sólido blanco.

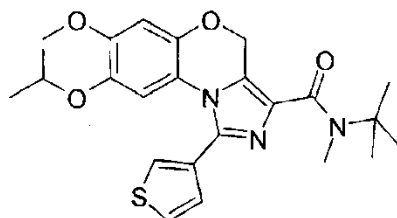
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.61 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 7H), 1.45 (s, 9H). *m/z* = 496 [M+H]

## Esquema 12



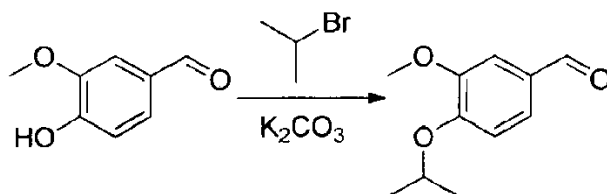
## Ejemplo 23

tert-butil-metilamida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico (135).



5

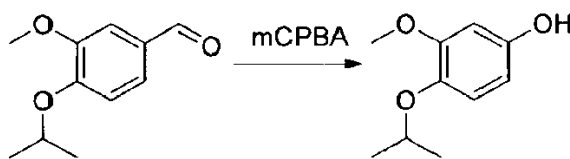
Etapas 1: 4-isopropoxi-3-metoxibenzaldehído



10

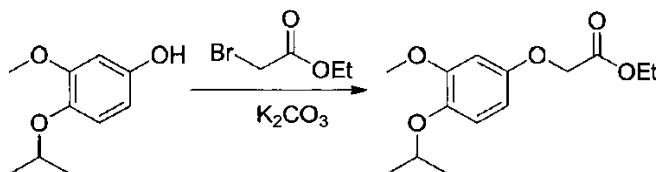
A 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (100 g, 0.66 mol) en DMF (400 mL), se añadió  $K_2CO_3$  (200 g, 1.45 mol, 2.2 eq.) y 2-bromopropano (162 g, 1.32 mol, 2 eq.). La reacción se agitó a  $80^\circ C$  durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 3 L de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 4) y la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró para dar el producto crudo (145 g).

Etapas 2: 4-isopropoxi-3-metoxifenol



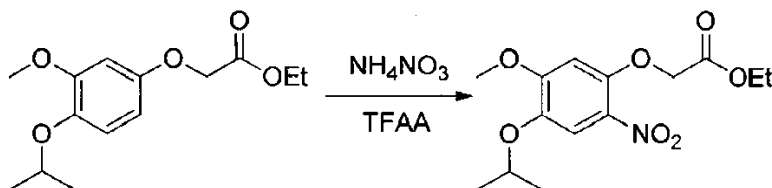
Se añadió MCPBA (32 g, 0.18 mol, 1.8 eq.) gradualmente a la solución de 4-isopropoxi-3-metoxibenzaldehído (145 g, 0.1 mol) en DCM (120 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h, se eliminó el sólido generado. El filtrado se concentró para dar el producto de oxidación crudo. El material se redisolvió en MeOH (300 mL), luego se añadió  $K_2CO_3$  (25 g, 0.18 mol, 1.8 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar la mayoría del metanol por evaporación al vacío, se añadieron 300 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró para dar el producto crudo (19 g).

Etapa 3: 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenoxi)acetato de etilo



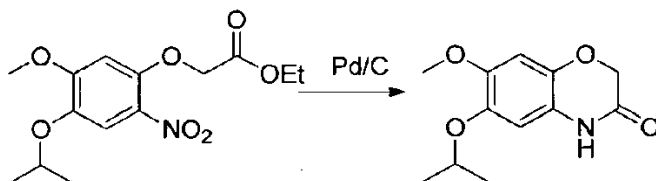
A 4-isopropoxi-3-metoxifenol (19 g, 0.1 mol) en DMF (100 mL) se añadió 2-bromoacetato de etilo (33 g, 0.2 mol), 2 eq.) y  $K_2CO_3$  (41 g, 0.3 mol, 3 eq.). La reacción se agitó a  $80^\circ C$  durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 400 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró para dar el producto crudo (40 g).

Etapa 4: 2-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo



A una solución de 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenoxi)acetato de etilo en THF a  $0^\circ C$  se añadió  $NH_4NO_3$ . Se añadió cuidadosamente TFAA (67 g, 320 mmol, 4 eq.) a  $0^\circ C$ . La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadieron 400 mL de agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, y se concentró para dar el producto crudo (30 g, 100%).

Etapa 5: 6-isopropoxi-7-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



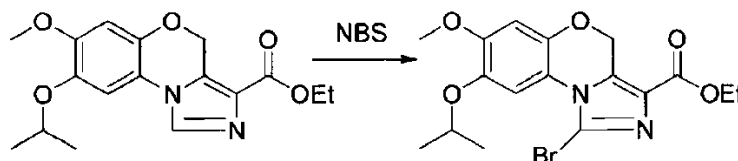
A 2-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo (30 g, 0.08 mol) en etanol (150 mL) y acetato de etilo (150 mL) se añadió Pd/C 5WT% (4 g). La mezcla se agitó a  $80^\circ C$  durante la noche en un reactor sellado en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como un sólido marrón pálido (10 g, 52%).

Etapa 6: 8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo



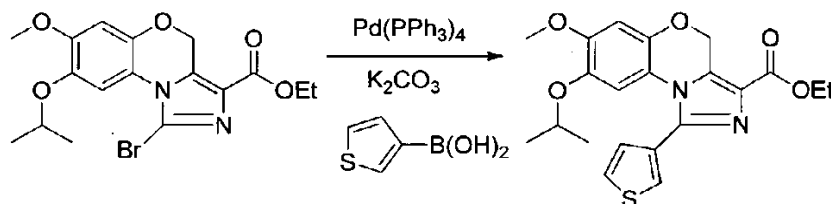
5 A una solución de 6-isopropoxi-7-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (10 g, 42 mmol) en THF (100 mL) se añadió bis(trimetilsililo)amida de sodio (2N en THF) (25 mL, 50 mmol, 1.2 eq.) a  $-30^{\circ}\text{C}$  y la mezcla resultante se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió clorofosfato de dietilo (14.5 g, 84 mmol, 2 eq.) a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió isocianoacetato de etilo (9.4 g, 84 mmol, 2 eq.) a  $-30^{\circ}\text{C}$  y luego bis(trimetilsilil) amida de sodio (2N en THF) (42 mL, 84 mmol, 2 eq.) a  $-30^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como un sólido amarillo pálido (9 g, 64%).

Etapa 7: 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo



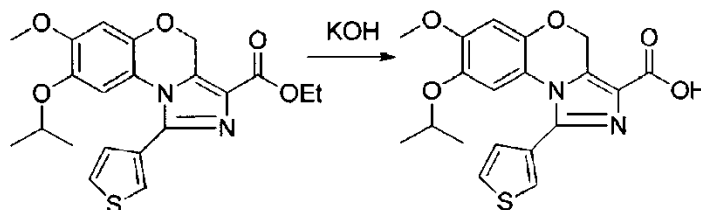
15 A una solución de 8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo (5 g, 15 mmol) en MeCN (150 mL) se añadió NBS (4.6 g, 25 mmol, 1.7 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla resultante se vertió en 100 mL de solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido marrón pálido (5 g, 82%).

Etapa 8: 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo



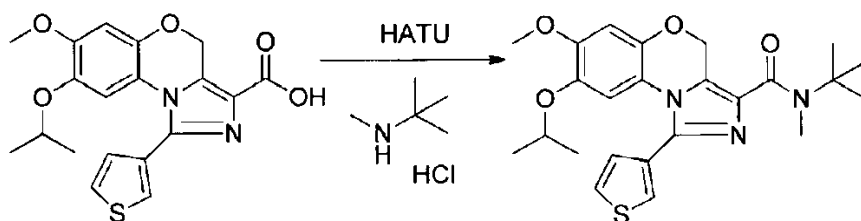
20 A 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo (900 mg, 2.1 mmol) en dioxano (25 mL) y agua (5 mL) se añadió ácido tiofen-3-ilborónico (562 mg, 4.2 mmol, 2 eq.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (500 mg, 0.4 mmol, 0.2 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (580 mg, 4.2 mmol, 2 eq.). La reacción se agitó a  $90^{\circ}\text{C}$  bajo Ar durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como un sólido blanco (460 mg, 47%).

Etapa 9: Ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxílico



30 La mezcla de 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo (450 mg, 1 mmol) y KOH (7 g, 12.5 mmol, 12.5 eq.) en etanol (50 mL) y agua (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío para dar el producto crudo (430 mg, 100%).

Etapa 10: N-(tert-butil-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxamida

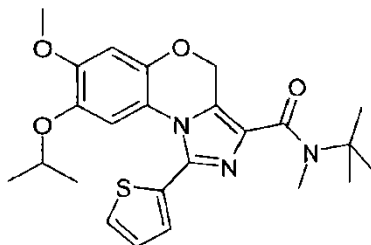


- 5 A ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxílico (130 mg, 0.34 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidrocloreto de N-metil-t-butilamina (83 mg, 0.67 mmol, 2 eq.), HATU (256 mg, 0.67 mmol, 2 eq.) y DIPEA (1 mL). La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como sólido (100 mg, 65%).

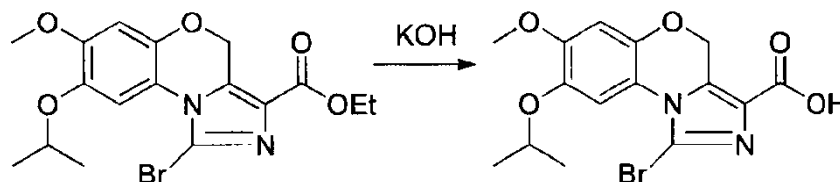
m/z = 456 [M+H], HPLC: Rt = 4.54 min (método B)

#### Ejemplo 24

- 10 tert-butil-metilamida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (136)

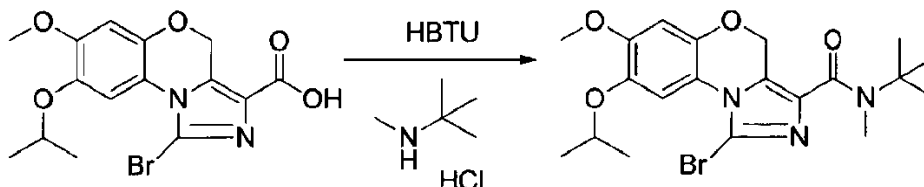


Etapa 1: Ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxílico



- 15 A 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxilato de etilo (1.3 g, 3.17 mmol), en etanol (50 mL) y agua (50 mL), se añadió KOH (11 g, 196 mmol, 61 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío para dar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa directamente (1 g de crudo, 83%).

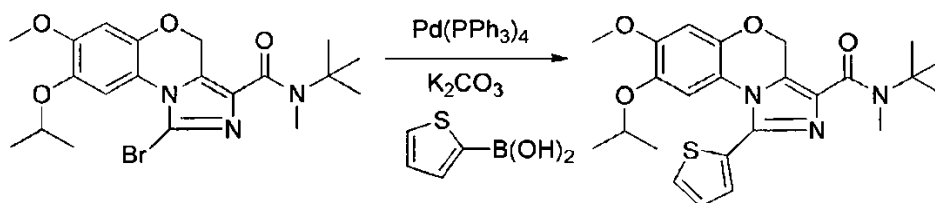
- 20 Etapa 2: 1-bromo-N-(tert-butil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4H-benzo[b]imidazo[1,5,d][1,4]oxazin-3-carboxamida



- 25 La mezcla de ácido 1-bromo-8-isopropoxi-7-metoxi-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxílico (1 g, 2.6 mmol), clorhidrato de N-metil-t-butilamina (486 mg, 3.9 mmol, 1.5 eq.), HBTU (1.6 g, 5.2 mmol, 2 eq.) y DIPEA (2 mL) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como sólido (940 mg, 67%).

Etapa 3: N-(tert-butil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxamida



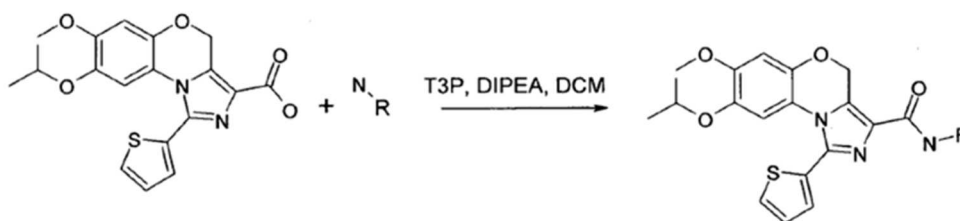


La mezcla de 1-bromo-N-(tert-butil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazin-3-carboxamida (890 mg, 1.97 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (505 mg, 3.95 mmol, 2 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (455 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (544 mg, 3.95 mmol, 2 eq.), en dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se agitó en argón a 90°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el producto como un sólido blanco (880 mg, 93%).

m/z= 456 [M+H]

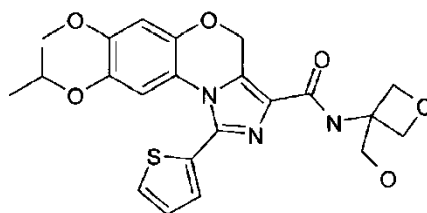
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.00 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

Esquema 13



### Ejemplo 25

(3-hidroximetil-oxetan-3-ilo)-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalen-3-carboxílico (137)



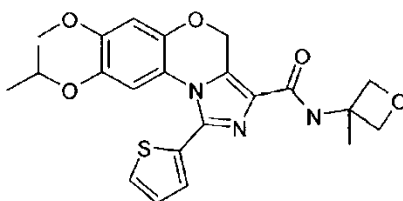
A ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalen-3-carboxílico (80.00 mg; 0.21 mmol; 1.00 eq.) en DCM (3.00 ml, 46.80 mmol, 226.07 eq.), se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano-2,4,6-trióxido (0.18 ml; 0.31 mmol; 1,50 eq.), (3-amino-oxetan-3-il)-metanol (32.02 mg; 0.31 mmol; 1.50 eq.) y etil-diisopropilamina (0.10 ml; 0.62 mmol; 3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC preparativa (20-37% de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0.1% en H<sub>2</sub>O) para proporcionar el producto deseado, (3-hidroximetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (6.00 mg; 0.01 mmol), como un sólido amarillo (6 mg, 6.1%).

m/z= 472 [M+H]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

### Ejemplo 26

(3-metil-oxetan-3-ilo)-amida del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalen-3-carboxílico (138)



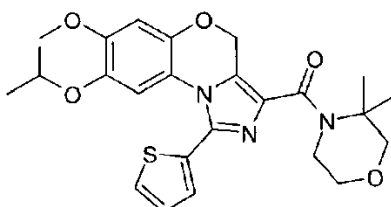
5 De manera similar al ejemplo 3, se preparó (3-metilo-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico a partir de ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (100.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.) y clorhidrato de 3-metil-oxetan-3-ilamina (0.06 ml; 0.39 mmol; 1.50 eq.) en 6.8% (8 mg) como un sólido blanco.

$m/z = 456$  [M+H]

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.72 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.32 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).

#### 10 Ejemplo 27

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalen-3-il)-metanona (138)



15 De manera similar al ejemplo 3, se preparó (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftalen-3-il)-metanona a partir de ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-2-il-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (50.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) y 3,3-Dimetil-morfolina (0.03 ml; 0.19 mmol; 1,50 eq.) en 3.2% (2 mg) como un sólido blanco.

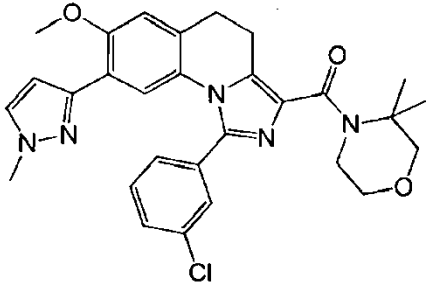
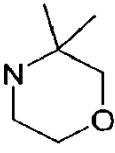
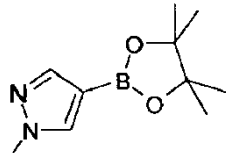
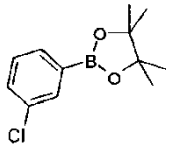
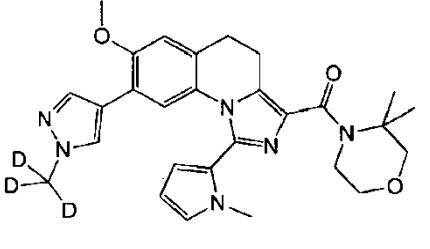
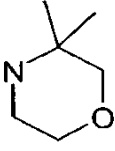
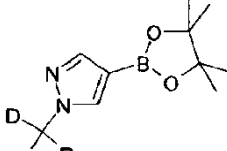
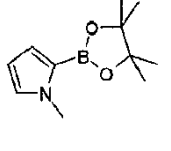
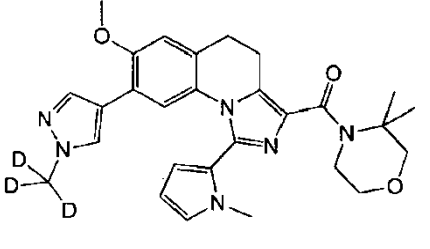
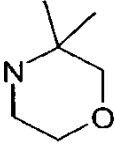
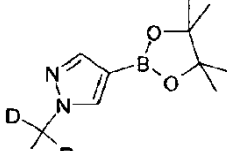
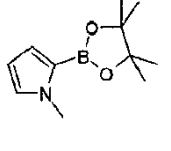
$m/z = 484$  [M+H]

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.87 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.03 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).

#### Ejemplo 28

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo 7.

Producto	Amina	Ácido Borónico R1	Ácido Borónico R2	RMN; LC/MS
				$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 5H), 3.80 - 3.71 (m, 5H), 3.40 (s, 2H), 3.07 (t,

Producto	Amina	Ácido Borónico R1	Ácido Borónico R2	RMN; LC/MS
(3,3-dimetilmorfolino)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(5-metilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)metanona (147)				2H), 2.92 (t, 2H), 1.41 (s, 6H). $m/z$ = 518[M+H]
				<sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 5H), 3.40 (s, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 1.41 (s, 6H). $m/z$ = 533 [M+H]
(1-(3-clorofenil)-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona (148)				
				<sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 - 6.31 (m, 1H), 6.26 - 6.24 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 5H), 3.73 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 1.42 (s, 6H). $m/z$ = 504 [M+H]
(3,3-dimetilmorfolino)(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinolin-3-il)metanona (149)				
				<sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 - 6.31 (m, 1H), 6.26 - 6.24 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 5H), 3.73 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 1.42 (s, 6H). $m/z$ = 504 [M+H]

### Ejemplo 29

EC<sub>50</sub> de producción de AMP cíclico en células CHO FSHR + EC<sub>20</sub> de FSH (Ensayo A)

- 5 Se sembraron en placa 2500 células Cho-FSHR-LUC-1-1-43 por pozo en 5 µl de DMEM/F12 libre de rojo de fenol + 1% de FBS. Las células se sembraron en placas blanca de volumen bajo sólidas de 384 pozos (Greiner 784075) de Multidrop. Las células se ensayaron añadiendo 100 µl de 2X EC<sub>20</sub> FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0.1% de BSA) por Multidrop a 2 µl de compuesto de prueba estampado en placas de 384 pozos (los compuestos se diluyeron 1:50). La concentración final de FSH fue de 0.265 pM, y la concentración final de IBMX fue de 200 µM. El mapa de la placa
- 10 compuesta fue el siguiente: Columna 1:2 µl de DMSO; columna 2:2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24:2 µl del compuesto de prueba, diluido 1:4 en 100% DMSO, o 2 µl de FSH, diluido 1:4 en DMEM/F12 + 0.1% de BSA. La concentración de partida para FSH fue de 50 nM (la concentración final fue de 0.5 nM). Además, la Columna 23 contenía 2 µl de EC<sub>100</sub> FSH referencia (100X) (diluido en DMEM/F12 + 0.1% de BSA) a una concentración final de 0.5 nM, y la columna 24 contenía 2 µl de compuesto de referencia AS707664/2 1 mM. Se transfirieron 5 µl del compuesto + EC<sub>20</sub> mezcla de FSH a placas de células (dilución 1:2 en 5 µl de medio celular). Las placas se incubaron a 37°C

5 durante 1 h. Se añadieron 10 µl de reactivos mixtos HTRF (CisBio # 62AM4PEC) por pozo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se leyeron en Envision usando el protocolo cAMP HTRF - bajo volumen para 384 pozos. La lectura fue la relación de fluorescencia calculada (665 nm/620 nm). Los valores dados en porcentaje (%) indican el efecto porcentual (respuesta) a una cierta concentración de agonista con relación a la respuesta máxima del estándar de FSH. Los resultados se proporcionan a continuación.

**Ejemplo 30**

EC<sub>50</sub> FSH (Ensayo B) de Granulosa en ratas

10 El ensayo se realizó de acuerdo con las enseñanzas de Yanofsky et al. (2006) Allosteric activation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor by selective, nonpeptide agonists (JBC 281(19): 13226-13233, que se incorpora como referencia en la descripción de la invención). Los resultados se proporcionan a continuación.

Los datos se interpretan de acuerdo con lo siguiente:

+ > 5 µM;

++ > 1-5 µM;

+++ > 0.1-1 µM;

15 +++++ < 0.1 µM.

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
1	+++	
2	+++	
3	++++	
4	+	
5	+++	
6	++++	++++
7	++++	+++
8	++++	
9	++	
10	+++	
11	+++	+
12	+	
13	+	
14	++++	
15	+++	
16	++	

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
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	++++	++

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
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	+++	

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
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	++	

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
92	+++	
93	+	
94	++	
95	+++	
96	+++	++
97	++++	+++
98	++	
99	+++	
100	++++	
101	+++	
102	+++	++
103	+	
104	++	
105	++	
106	+++	
107	+	
108	++	
109	+++	
110	++++	+++
111	++	
112	++	
113	++	
114	++++	+++
115	+++	
116	+++	



Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
117	++	
118	+	
119	+++	
120	++++	
121	+	
122	+++	
123	++	
124	++	
125	++	
126	+++	
127	+++	
128	++	
129	+++	
130	+++	
131	+	
132	+++	
133	++++	
134	+++	+++
135	++++	+
136	++++	++
137	++	
138	++	
139	++++	+++
141	+++	
142	+++	

Número de compuesto	Ensayo A	Ensayo B
143	++++	+
144	++	
145	+	
146	+++	
147	+++	
148	+++	++
149	++++	++

### Ejemplo 31

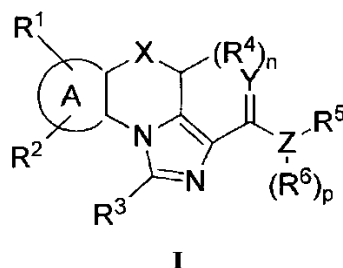
#### Preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Viales de inyección: Una solución de 100 g de un ingrediente activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 L de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles y se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.
- 10 (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.
- (C) Solución: Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo según la invención, 9.38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g de  $\text{Na}_2\text{HO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa a 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución podría usarse en forma de gotas para los ojos.
- 15 (D) Ungüento: 500 mg de un ingrediente activo según la invención se mezclan con 99.5 g de Vaselina en condiciones asépticas.
- (E) Comprimidos: Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se prensa para dar comprimidos de manera convencional de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo.
- 20 (F) Comprimidos recubiertos: Los comprimidos se prensan de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.
- (G) Cápsulas: Se introducen 2 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.
- 25 (H) Ampollas: Una solución de 1 kg de un ingrediente activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.
- (I) Aspersión por inhalación: Se disuelven 14 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 10 l de solución de NaCl isotónica, y la solución se transfiere a recipientes de pulverización disponibles comercialmente con un mecanismo de bomba. La solución podría rociarse en la boca o la nariz. Una inyección de pulverización
- 30 (aproximadamente 0.1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0.14 mg.

A la vez que se describen varias realizaciones de esta invención en el presente documento, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



X es CR<sub>2</sub>;

5 Y es O, S o NR;

Z es N;

10 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

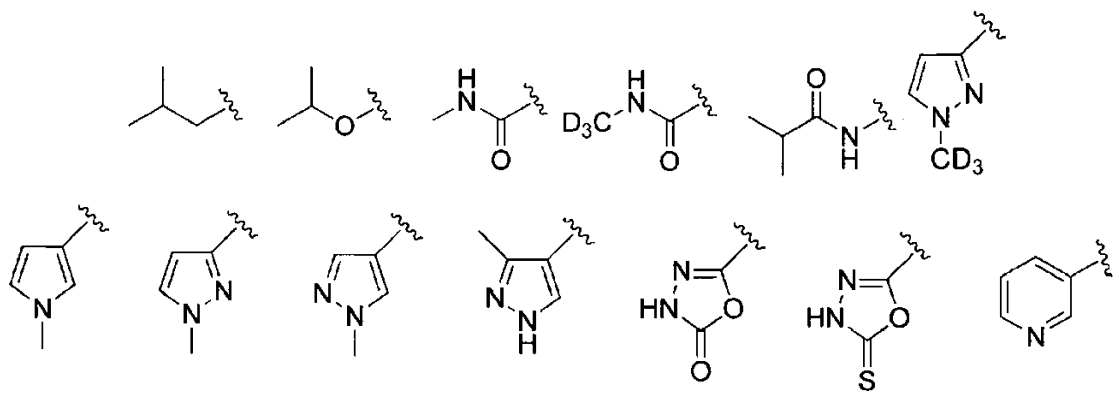
dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

15 el anillo A es un arilo C<sub>3-10</sub> fusionado, un anillo carbocíclico fusionado de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico fusionado de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarílico monocíclico fusionado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>1</sup> es -OCH<sub>3</sub> o -OCD<sub>3</sub>;

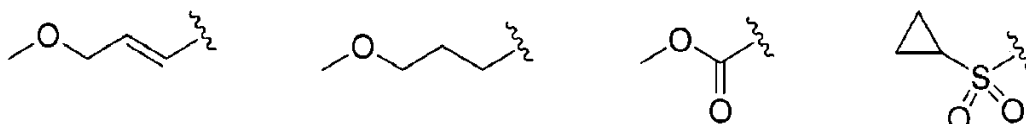
20 R<sup>2</sup> es

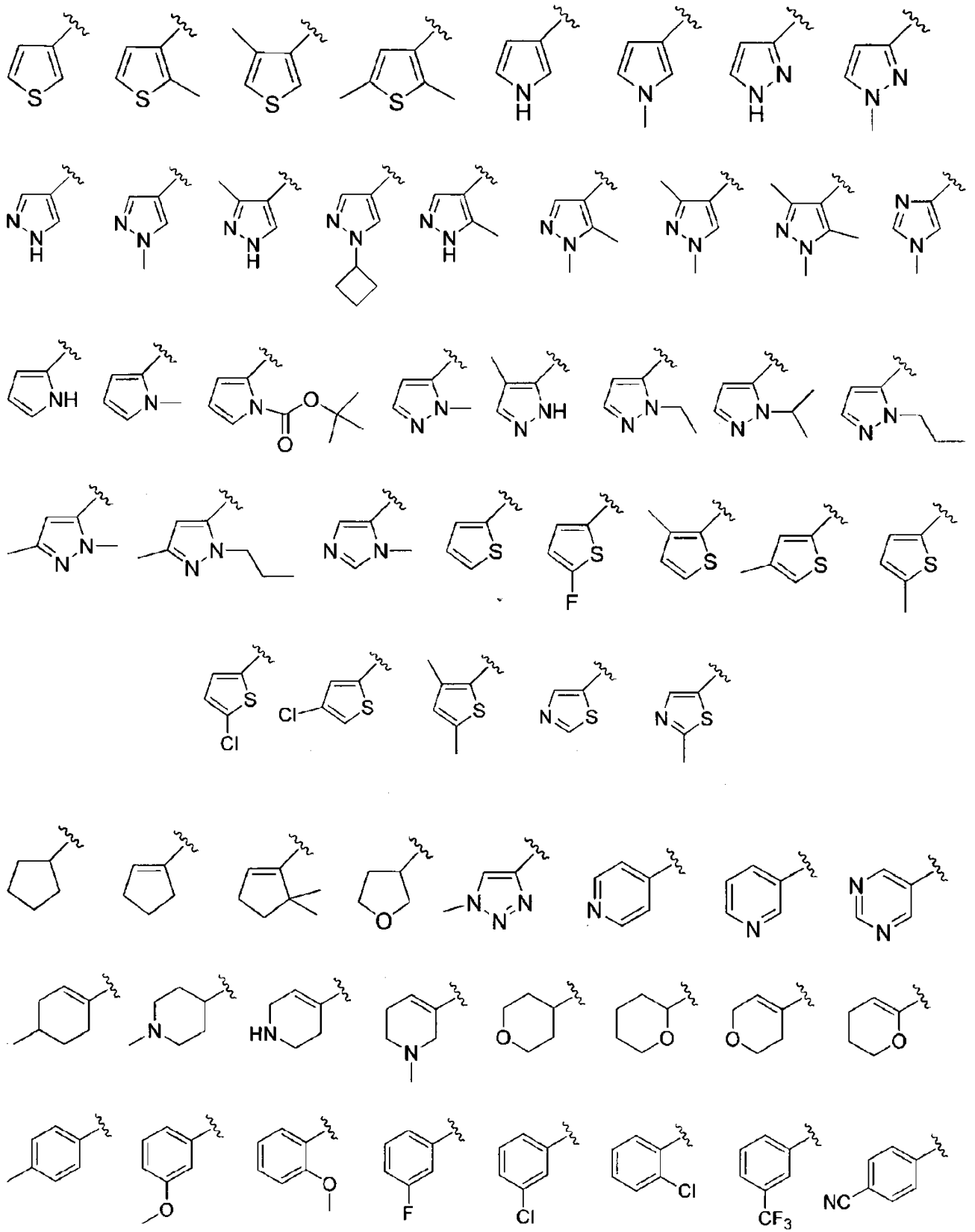
-OCH<sub>3</sub>,

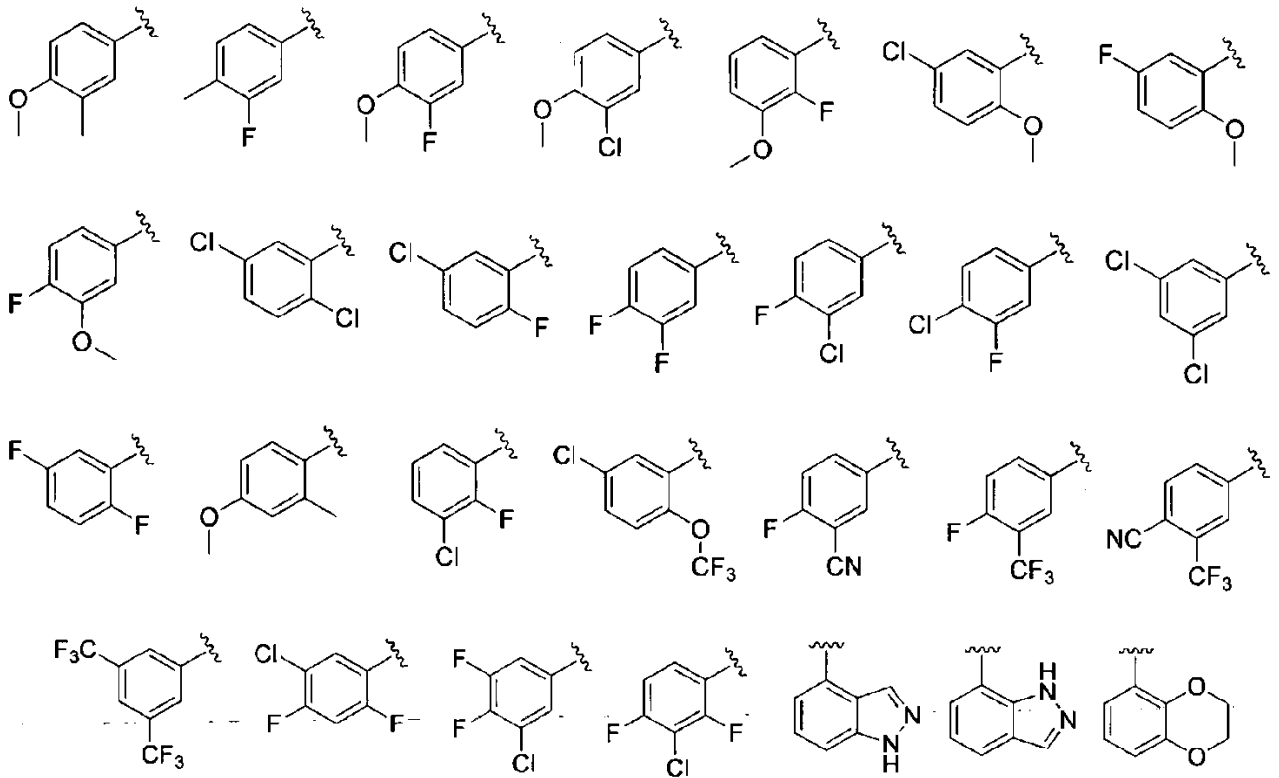


R<sup>3</sup> es

25 -Br,





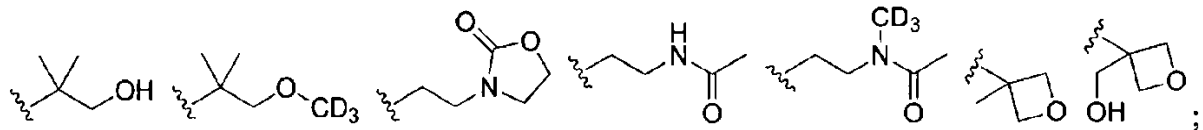


;

- 5 cada R<sup>4</sup> es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, o -N(R)<sub>2</sub>;

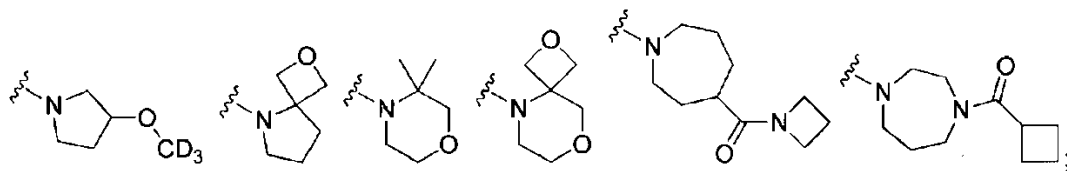
R<sup>5</sup> es

metilo, t-butilo, -CD<sub>3</sub>,



- 10 R<sup>6</sup> es hidrógeno, metilo, t-butilo o -CD<sub>3</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, junto con Z=N son

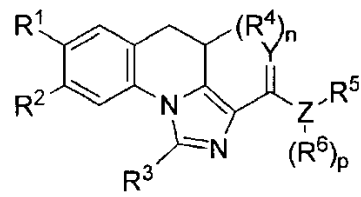


n es 0, 1 o 2; y

p es 0 o 1.

- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A es fenilo.

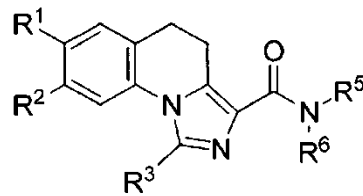
3. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-b:



I-b;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

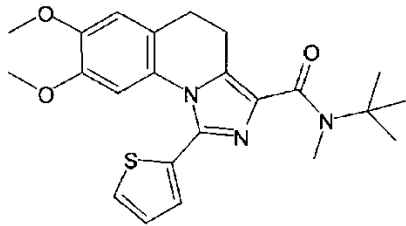
4. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-d:



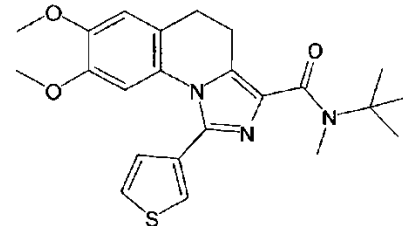
I-d;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

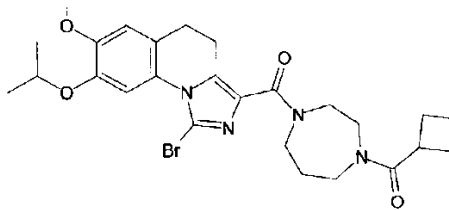
5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo



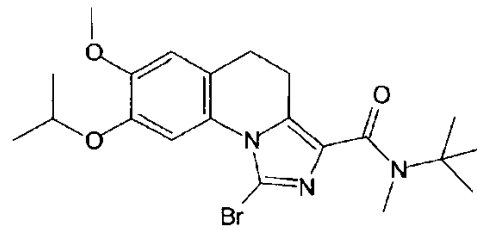
1



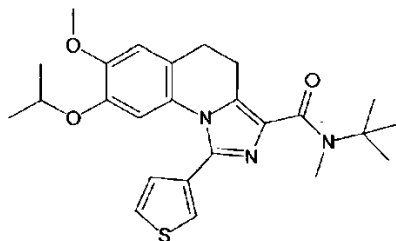
2



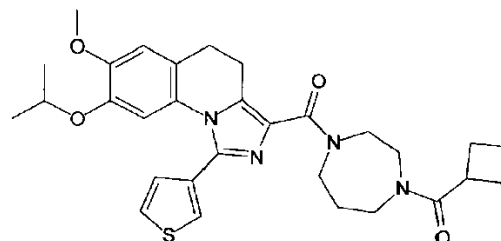
3



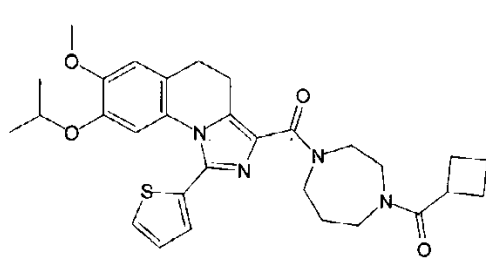
4



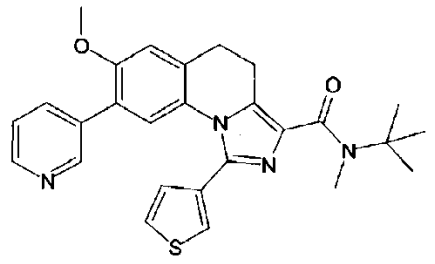
5



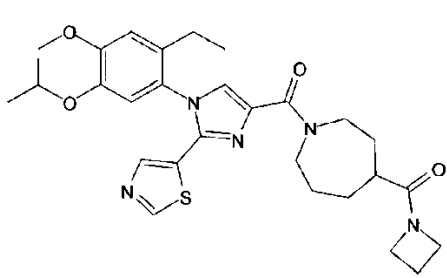
6



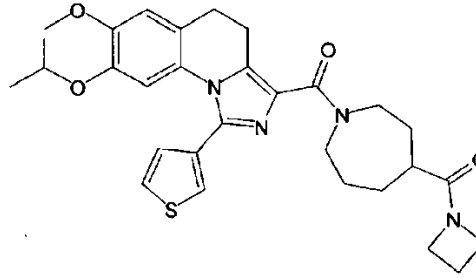
7



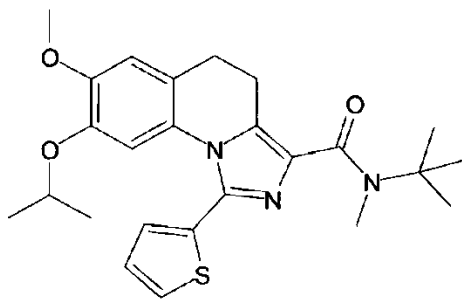
8



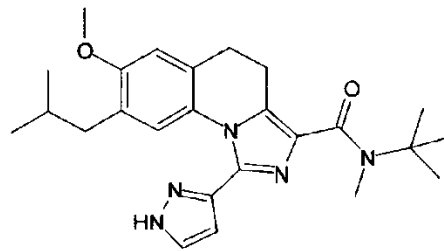
9



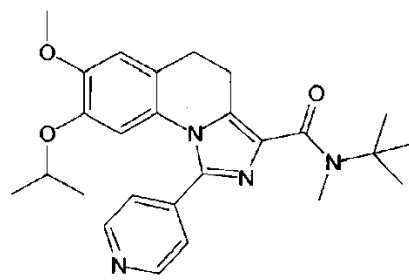
10



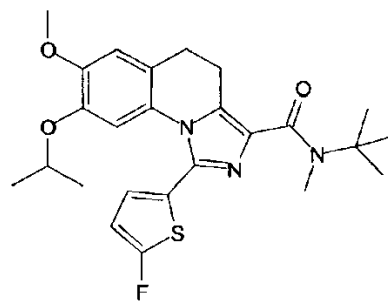
11



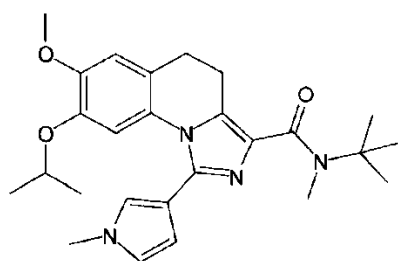
12



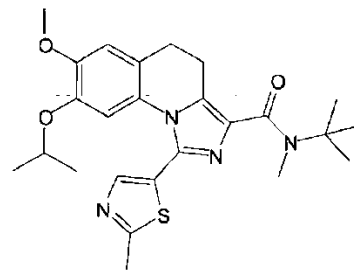
13



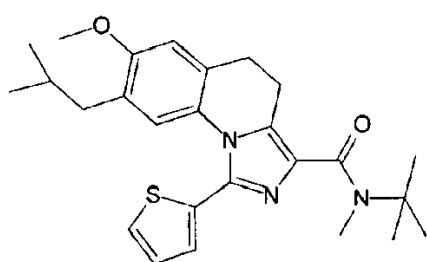
14



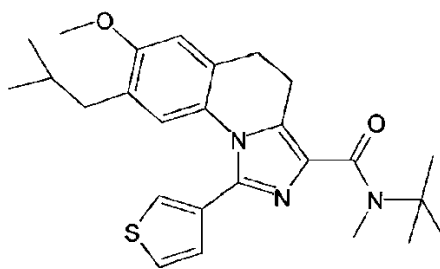
15



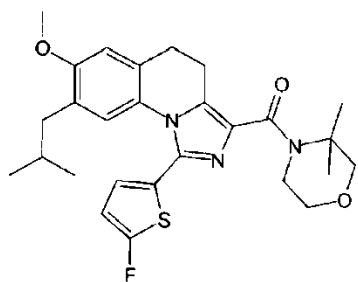
16



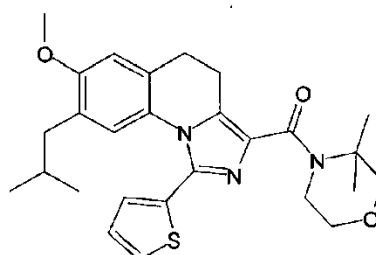
17



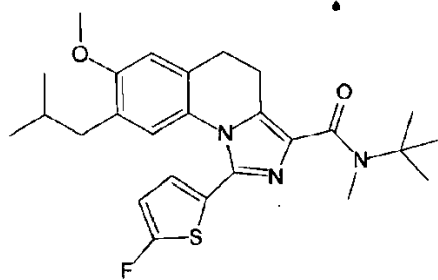
18



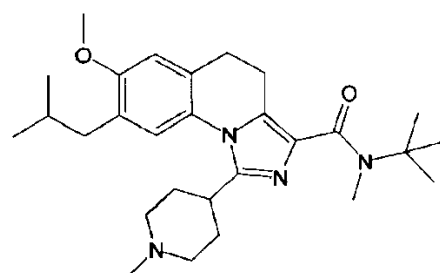
19



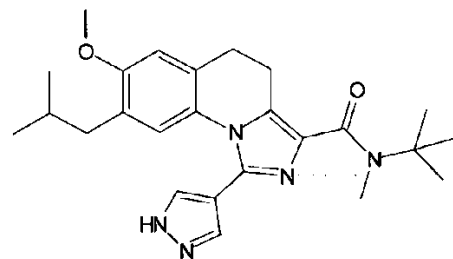
20



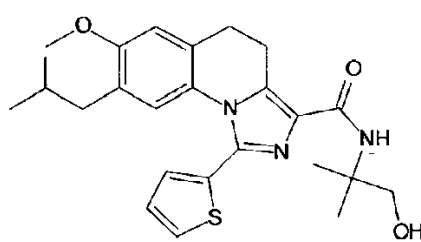
21



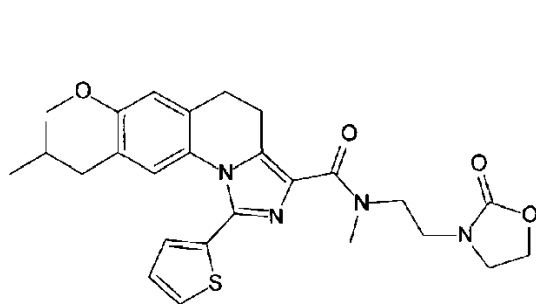
22



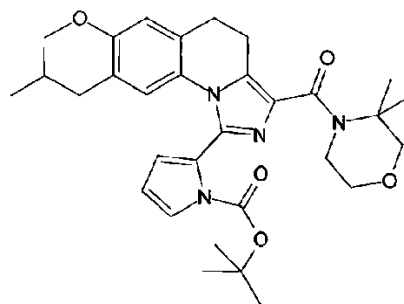
23



24

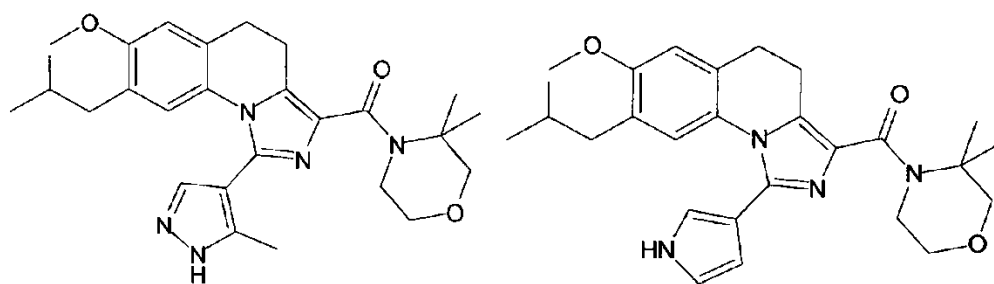


25



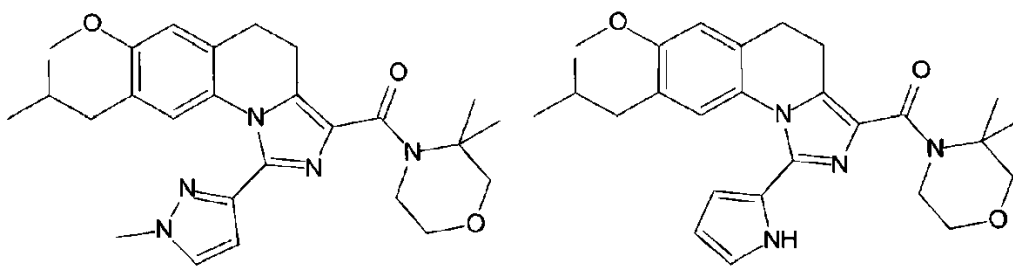
26





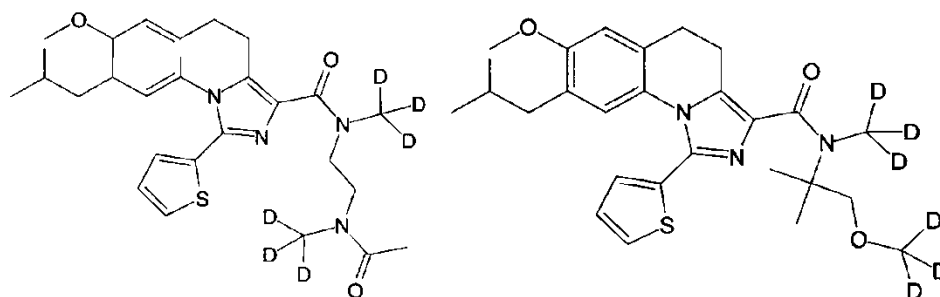
27

28



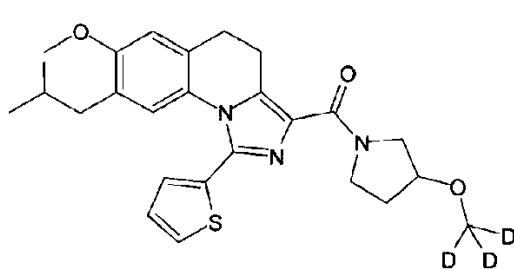
29

30

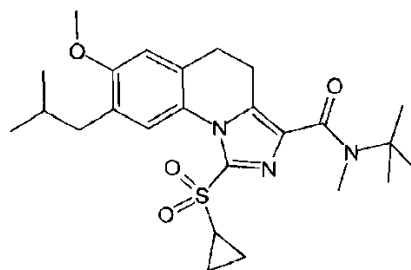


31

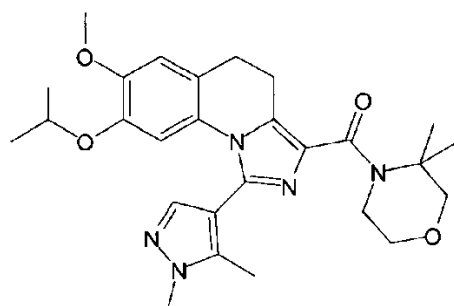
32



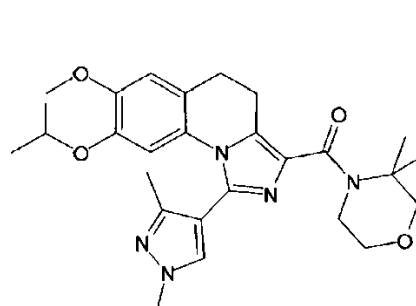
33



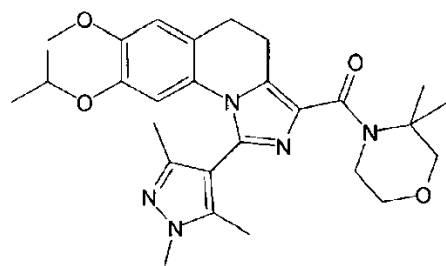
34



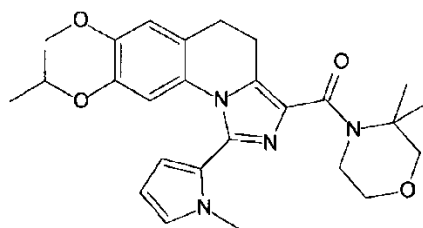
35



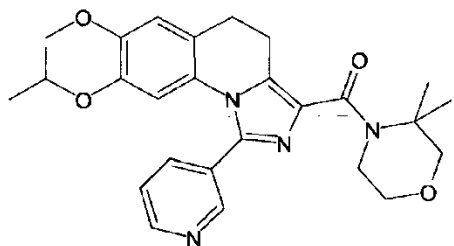
36



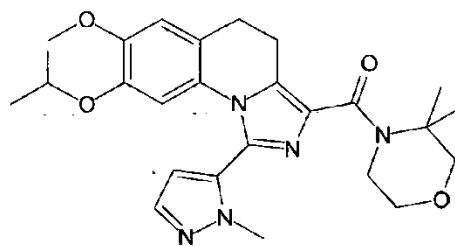
37



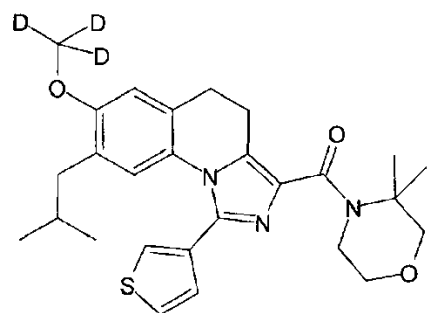
38



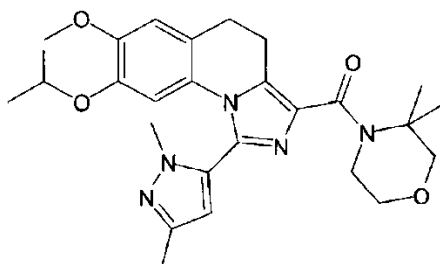
39



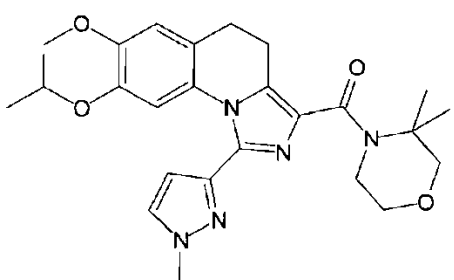
40



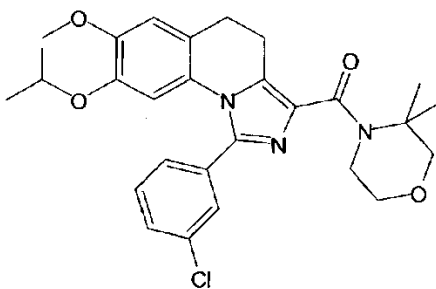
41



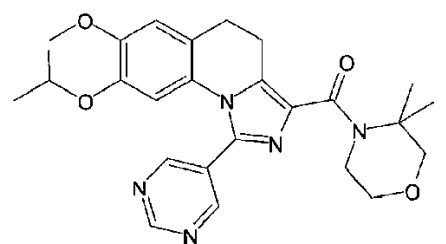
42



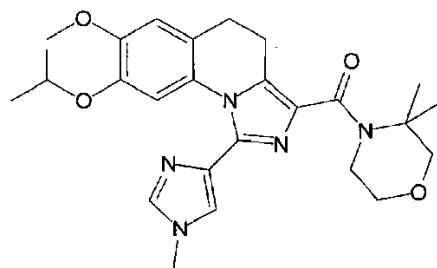
43



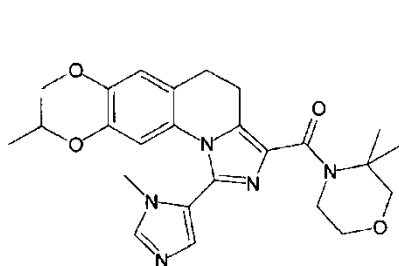
44



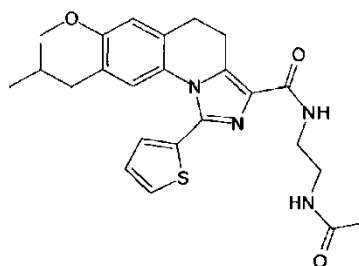
45



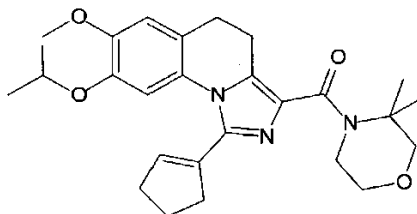
46



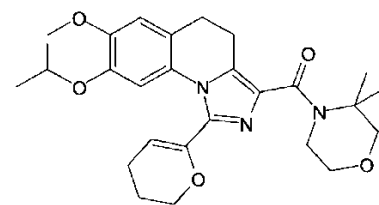
47



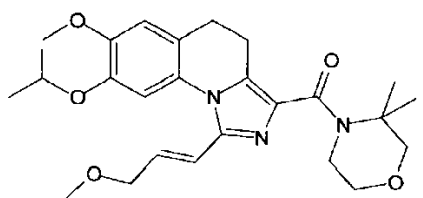
48



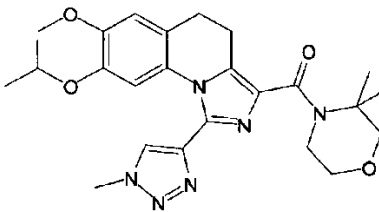
49



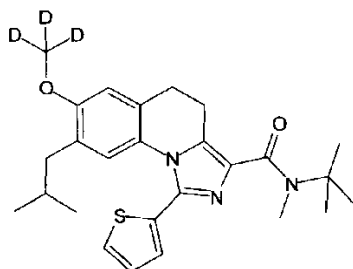
50



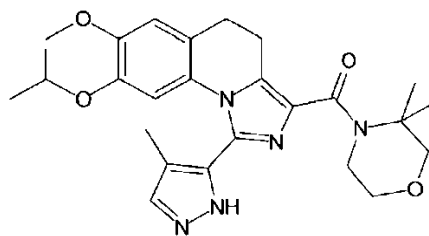
51



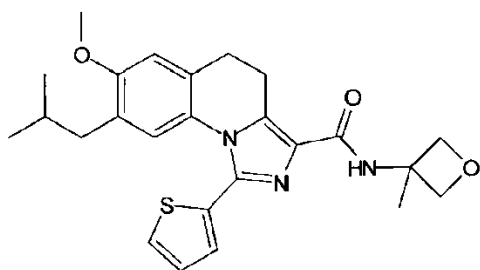
52



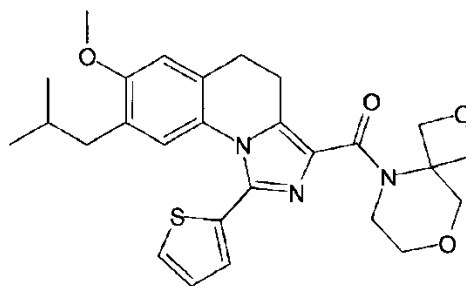
53



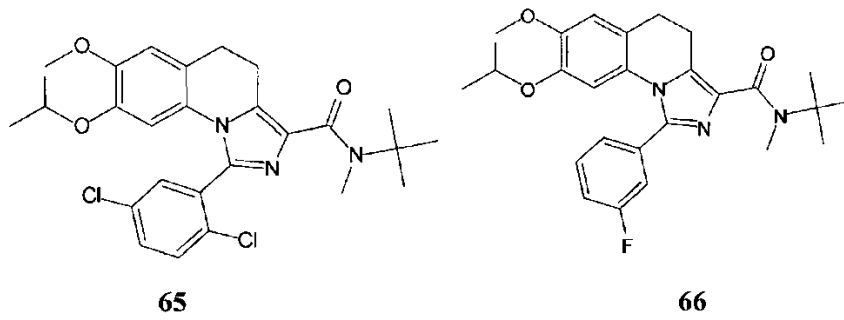
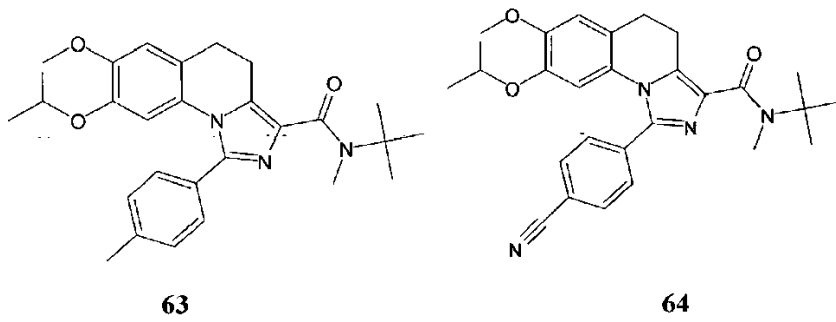
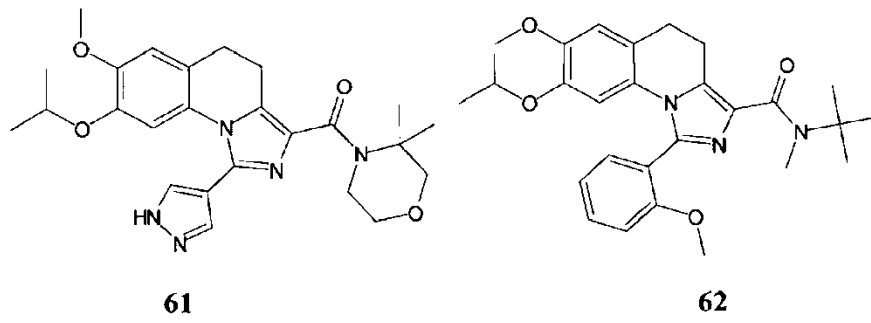
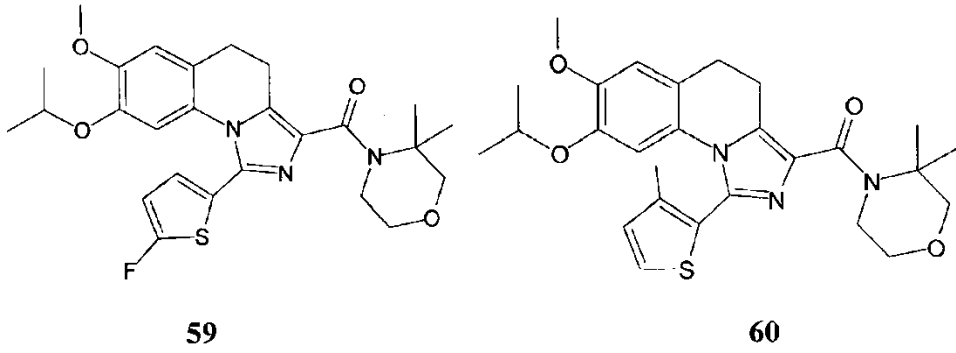
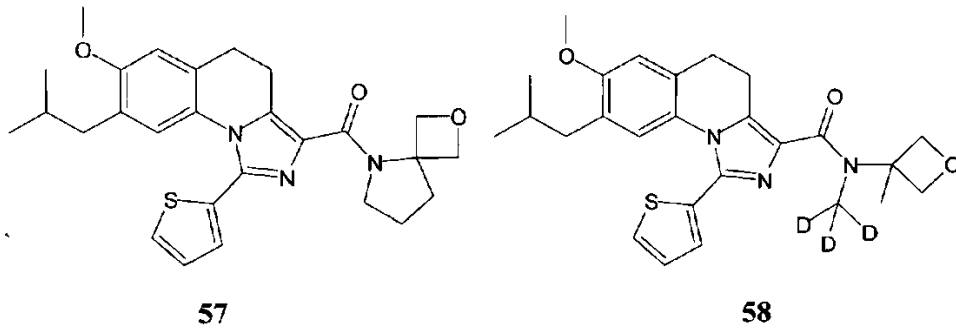
54

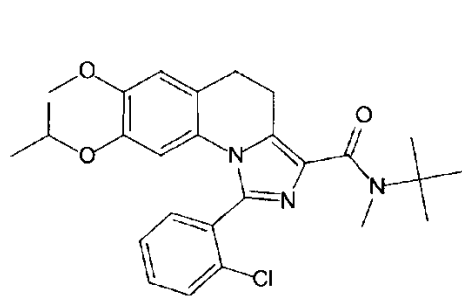


55

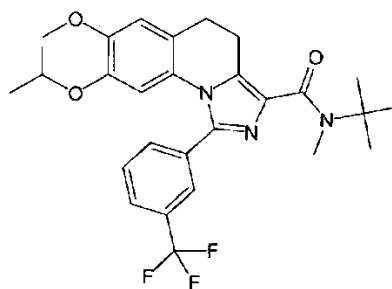


56

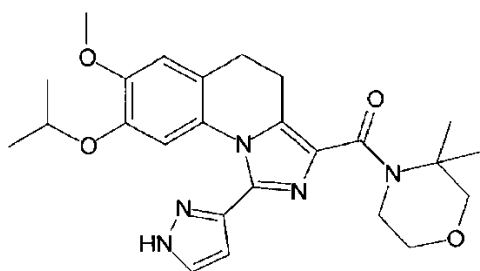




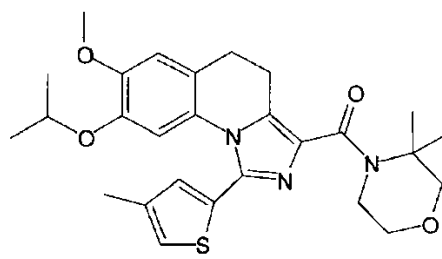
67



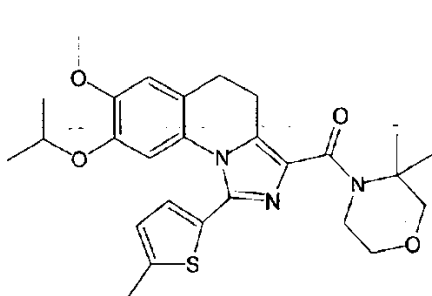
68



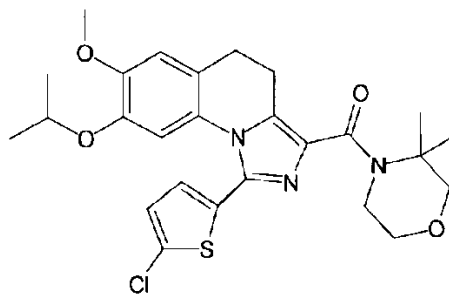
69



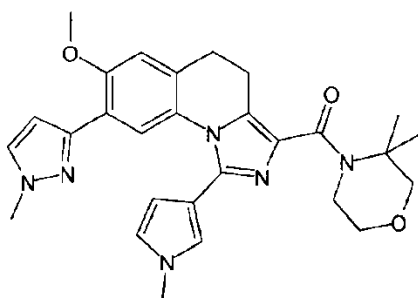
70



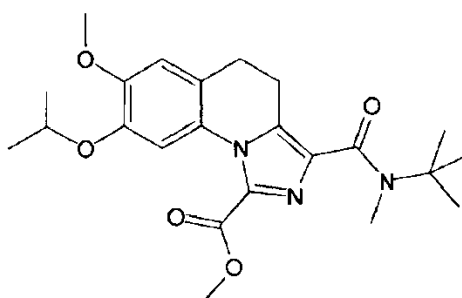
71



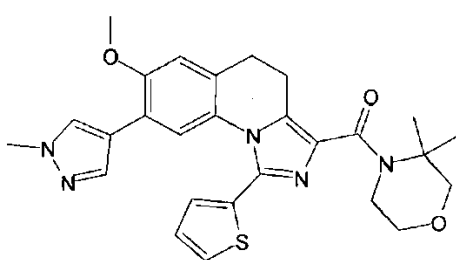
72



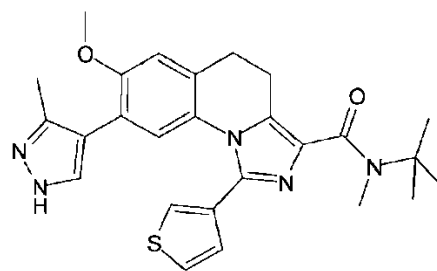
73



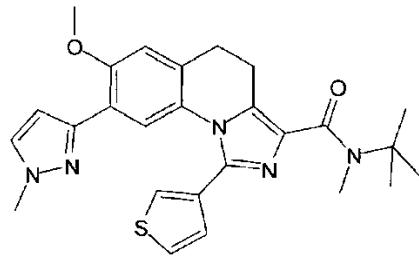
74



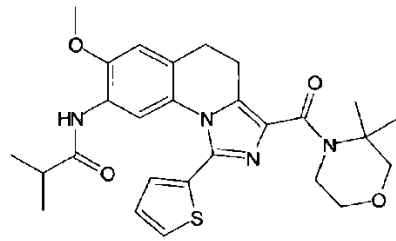
75



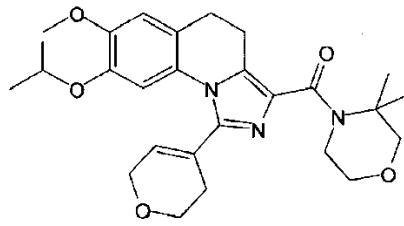
76



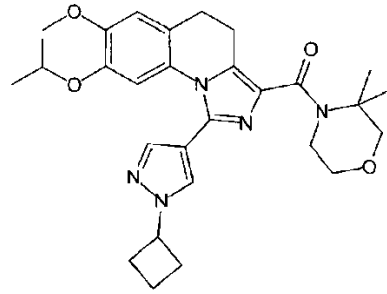
77



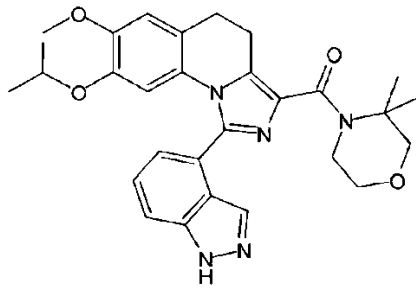
78



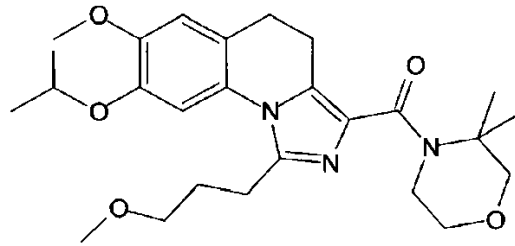
79



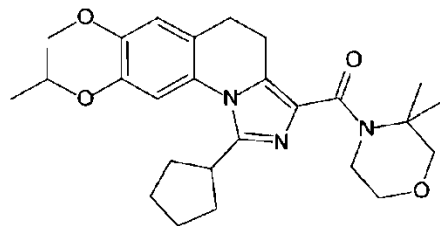
80



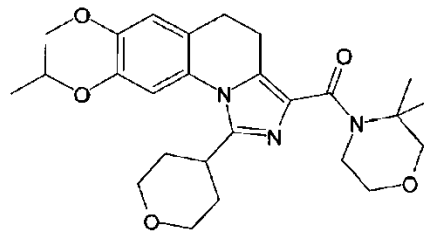
81



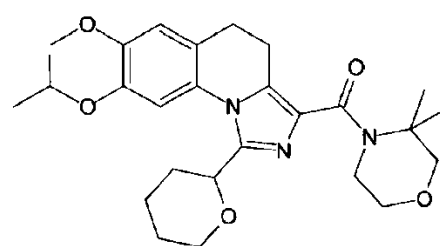
82



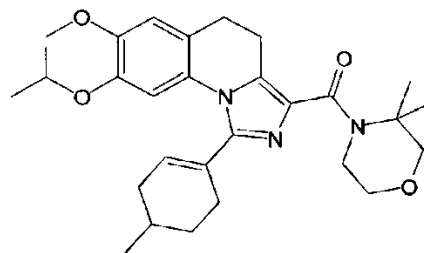
83



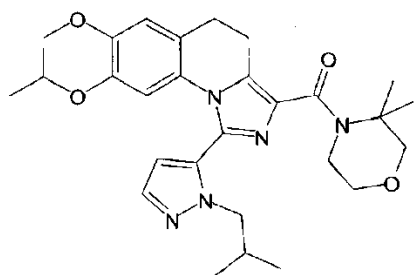
84



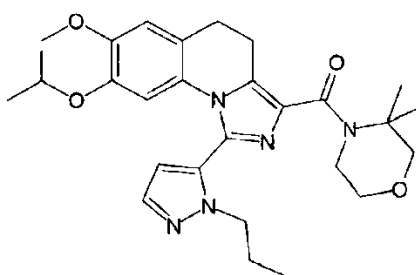
85



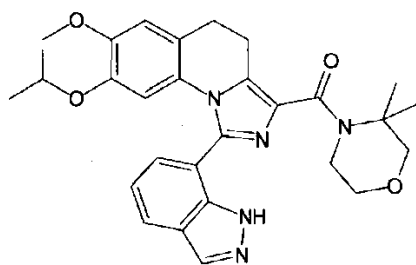
86



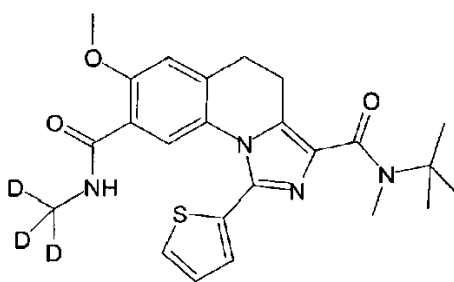
87



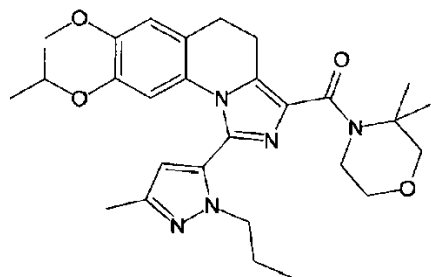
88



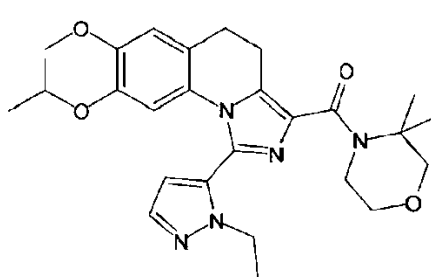
89



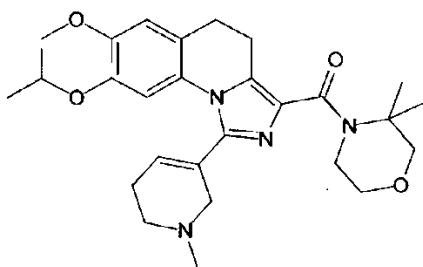
90



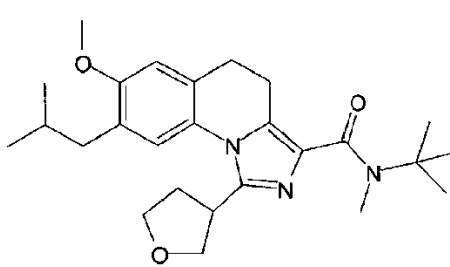
91



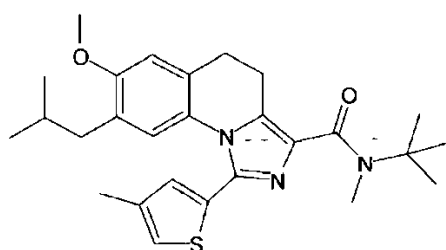
92



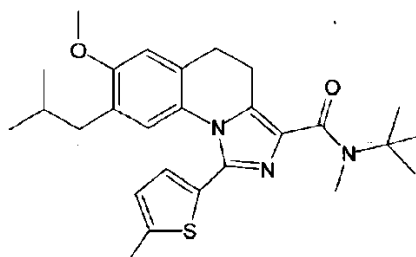
93



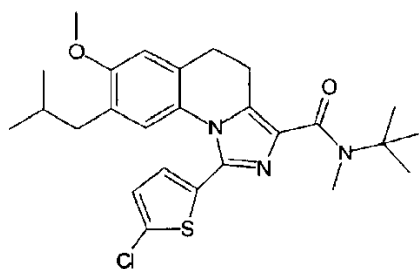
94



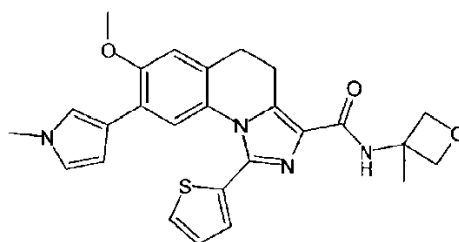
95



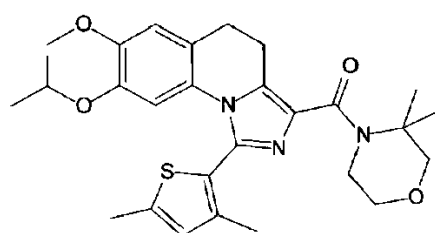
96



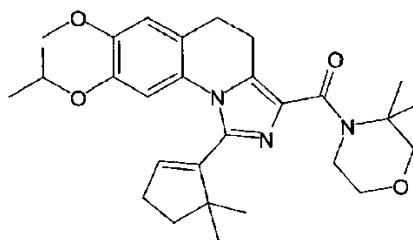
97



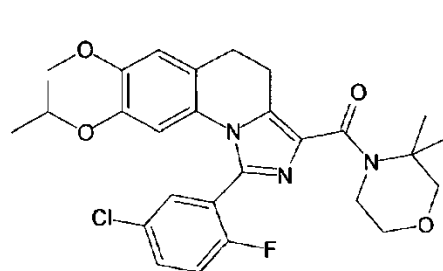
98



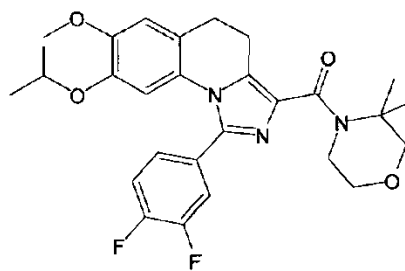
99



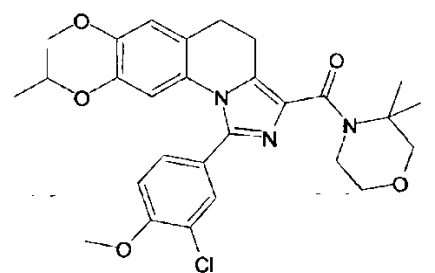
100



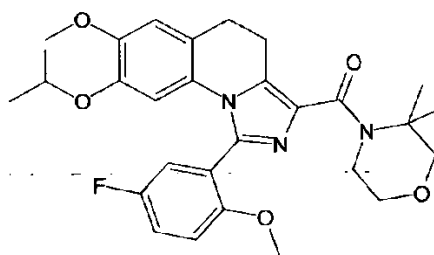
101



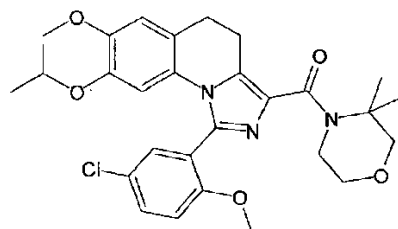
102



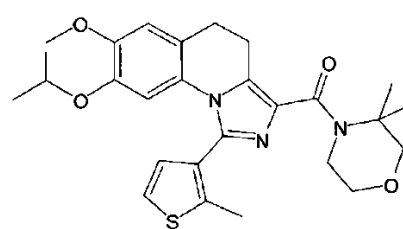
103



104

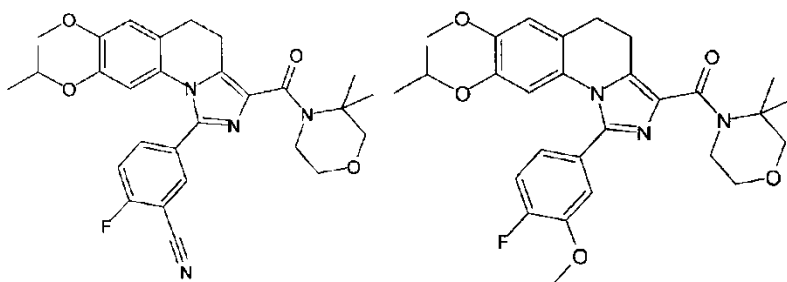


105



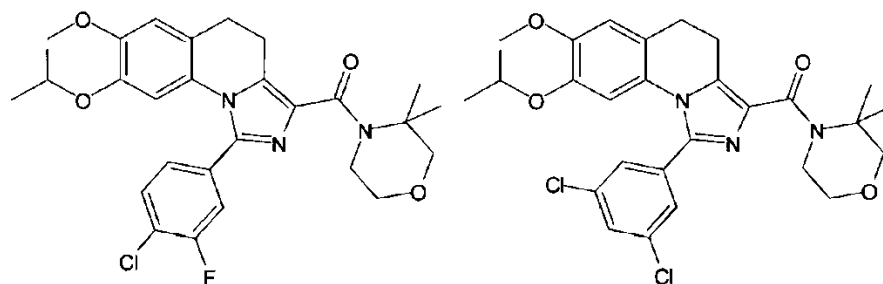
106





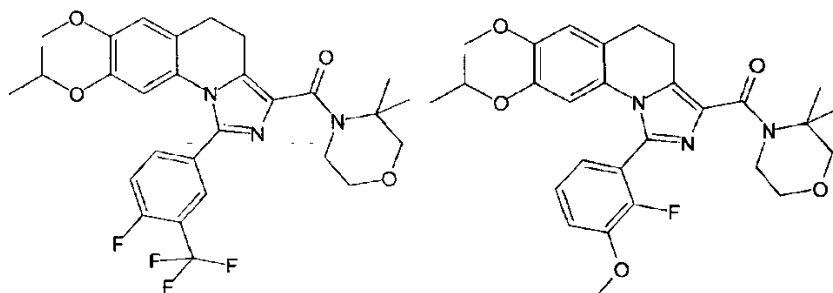
**107**

**108**



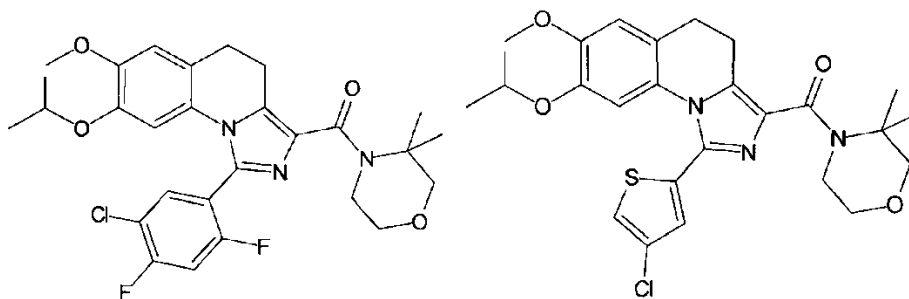
**109**

**110**



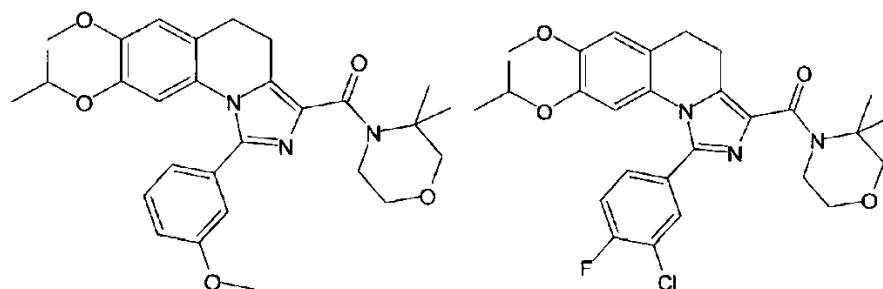
**111**

**112**



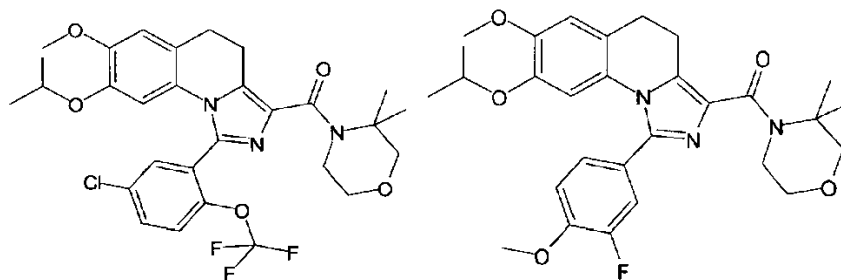
**113**

**114**



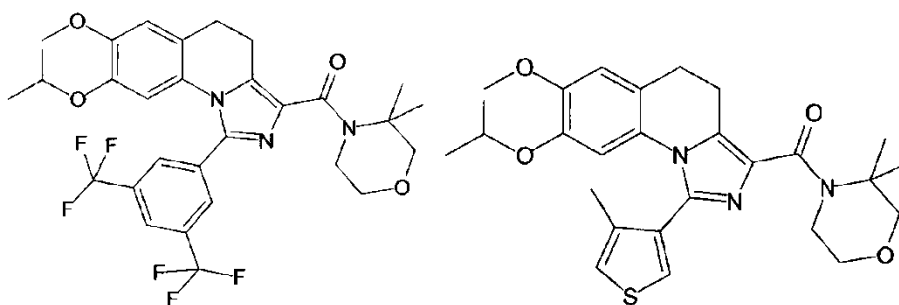
**115**

**116**



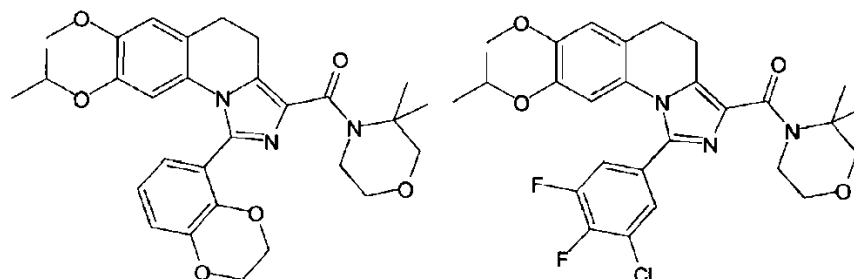
117

118



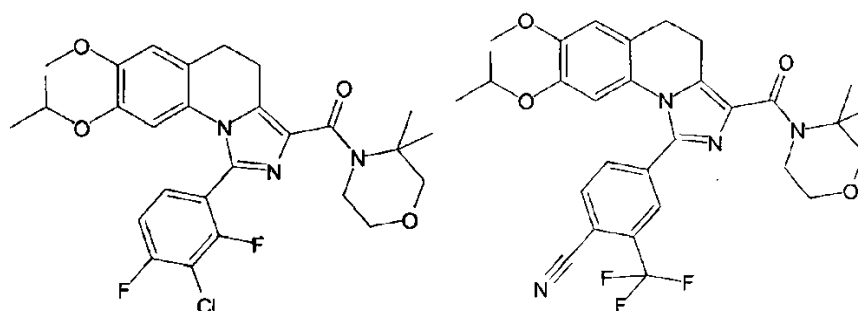
119

120



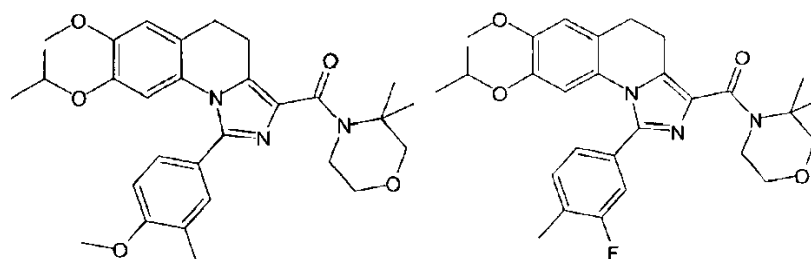
121

122



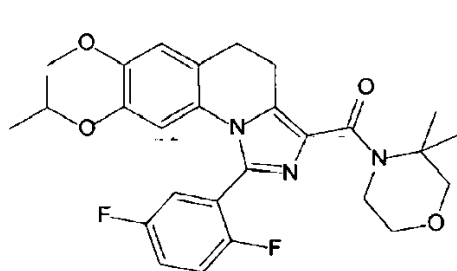
123

124

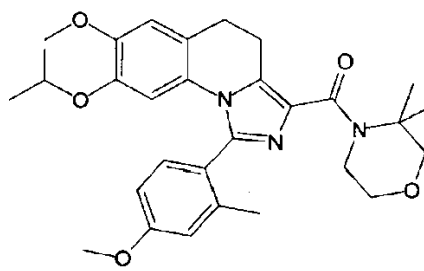


125

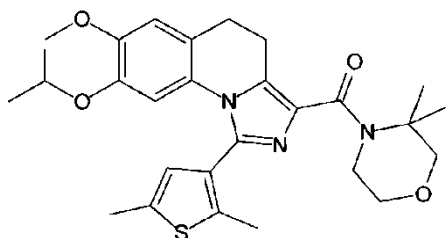
126



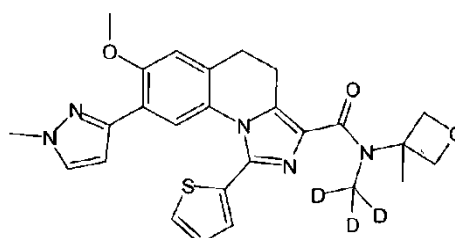
127



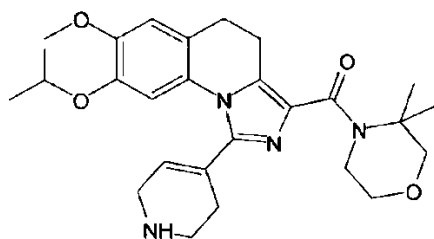
128



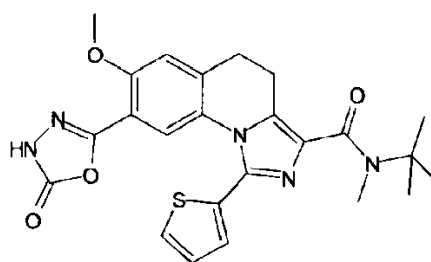
129



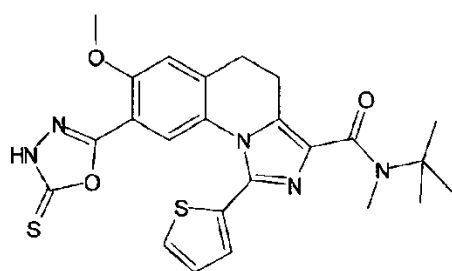
130



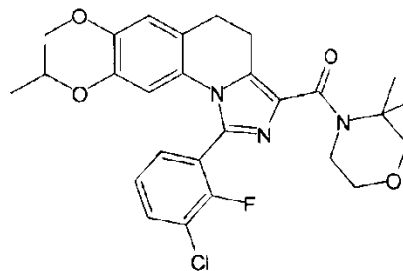
131



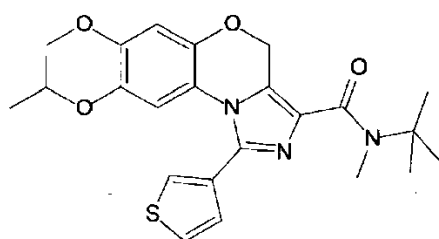
132



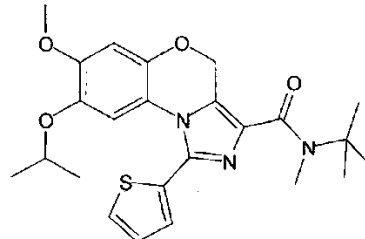
133



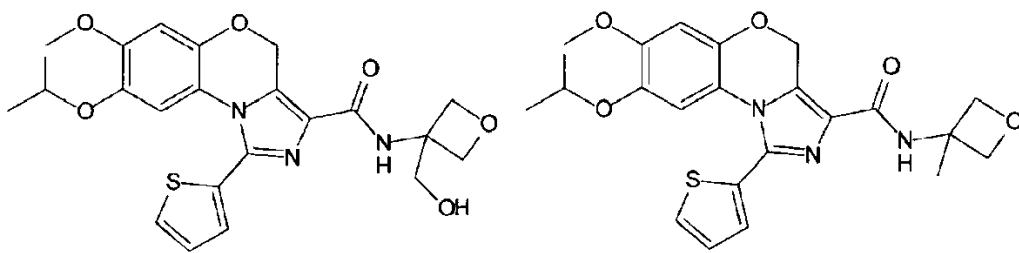
134



135

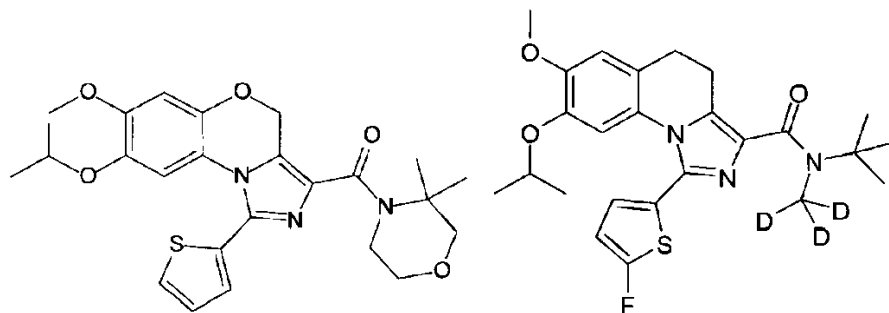


136



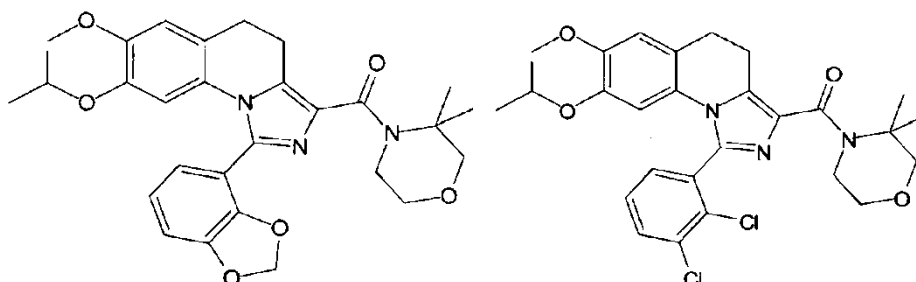
137

138



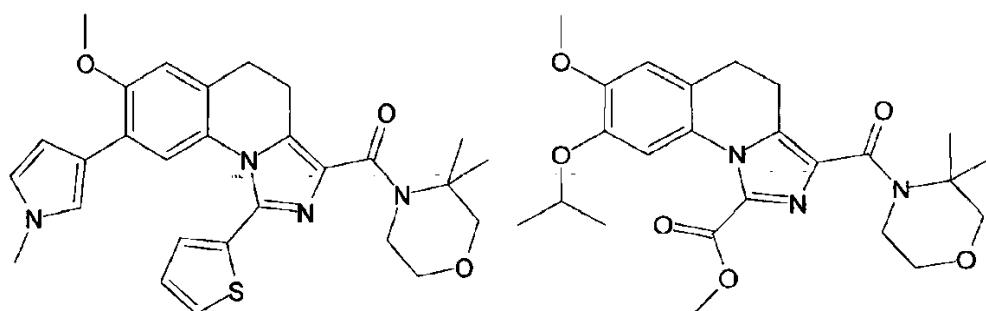
139

140



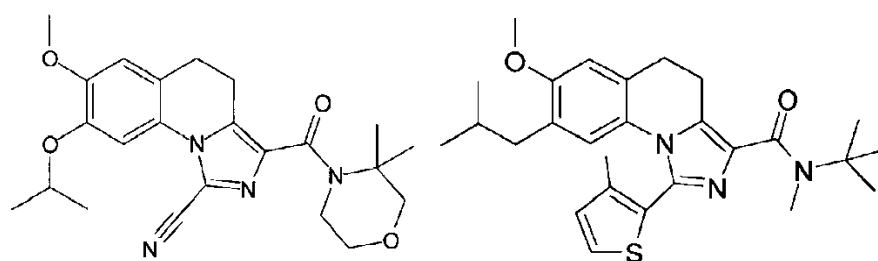
141

142



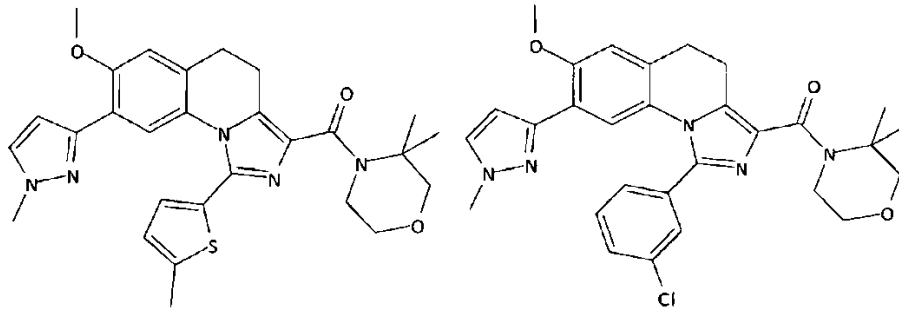
143

144



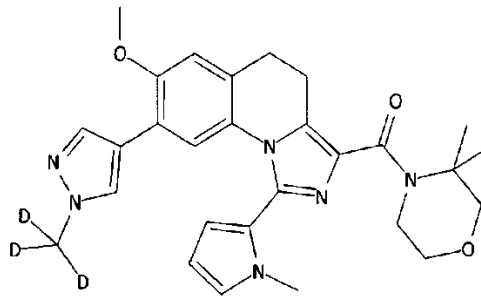
145

146



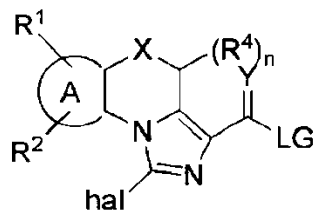
147

148



149..

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o sales fisiológicamente aceptables del mismo para tratar trastornos de la fertilidad.
8. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula I, que comprende los pasos de:
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-a



II-a

- 10 en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son como se han definido en la reivindicación 1; y  
 LG es un grupo saliente;  
 con un compuesto de fórmula ZH (R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>  
 en donde Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y p son como se definen en la reivindicación 1;  
 para producir un compuesto de fórmula I;
- 15 en el que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n y p son como se definen en la reivindicación 1.