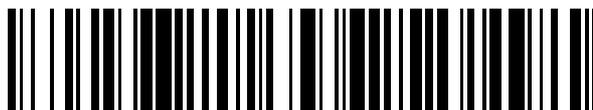


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 984**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4162** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/052** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 1/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2014 PCT/US2014/063948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2014 E 14803001 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3065738**

54 Título: **Composiciones y métodos para modular receptores X farnesoides**

30 Prioridad:

**05.11.2013 US 201361900013 P**

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

**04.06.2018**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**TULLY, DAVID;**

**CHIANELLI, DONATELLA;**

**LIU, XIAODONG;**

**MOLTENI, VALENTINA;**

**NELSON, JOHN;**

**ROLAND, JASON y**

**RUCKER, PAUL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 670 984 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

Composiciones y métodos para modular receptores X farnesoides

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y a dichas composiciones para su uso en métodos para modular la actividad de receptores X farnesoides (FXR).

## Antecedentes de la invención

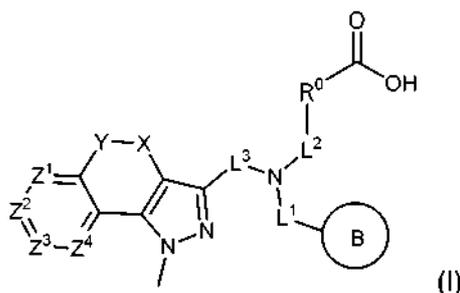
10 El receptor X farnesoide (FXR) es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en el hígado, riñón e intestino (véase, por ejemplo, Seol et ál. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 y Forman et ál. (1995) Cell 81:687-693). Funciona como heterodímero con el receptor X retinoide (RXR) y se une a elementos de respuesta en los promotores de genes diana para regular la transcripción génica. El heterodímero FXR-RXR se une con la mayor afinidad a un elemento de respuesta de repetición invertida 1 (IR-1), en el que los hexámeros los de unión a receptor de consenso se separan mediante un nucleótido. FXR es parte de un proceso interrelacionado, en el que FXR se activa por ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (véase, por ejemplo, Makishima et ál. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks et ál. (1999) Science 284:1365-1368, Wang et ál. (1999) Mol. Cell. 3:543-553), que sirve para inhibir el catabolismo del colesterol. Véase también, Urizar et ál. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

15 FXR es un regulador clave de la homeostasis del colesterol, síntesis de triglicéridos y lipogénesis. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20(8): 1047-1057). Además del tratamiento de dislipidemia, se han descrito múltiples indicaciones para FXR, incluyendo el tratamiento de enfermedad hepática, diabetes, enfermedades relacionadas con la vitamina D, efectos secundarios inducidos por fármacos y hepatitis. (Crawley, citado anteriormente). Aunque se han realizado avances en el desarrollo de nuevos agonistas de FXR, aún sigue habiendo espacio considerable para la mejora. La patente WO2007/140183 desvela derivados de pirazol para tratar enfermedades mediadas por FXR.

## Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a composiciones y a dichas composiciones para su uso en métodos para modular la actividad de receptores X farnesoides (FXR). Por ejemplo, la presente invención proporciona nuevos compuestos que son agonistas o agonistas parciales de FXR, y son útiles como compuestos farmacéuticos para tratar afecciones mediadas por FXR.

En un aspecto, los compuestos de la invención están definidos por la Fórmula (I):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que,

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>;

el Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo A está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

35 el Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo B está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

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

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

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

L<sup>1</sup> es \*1-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- en la que "\*"1" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

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

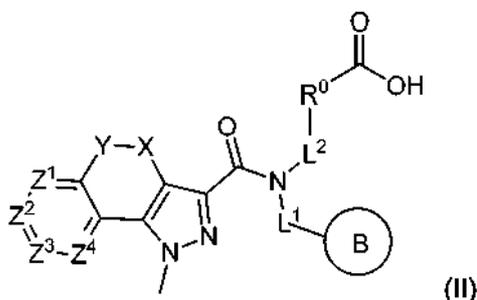
5 L<sup>3</sup> es -C(O)-;

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

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, los compuestos de la invención están definidos por la Fórmula (II):



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que,

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

15 el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

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

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

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

20 L<sup>1</sup> es \*1-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- en la que "\*"1" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

L<sup>2</sup> es \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-, \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR- o \*2-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

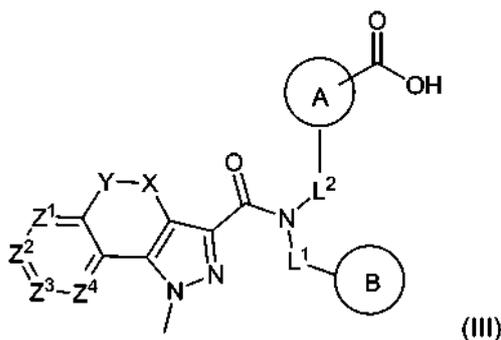
donde "\*"2" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

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

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

25 R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que

el Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

- 5 el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

L<sup>2</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

- 10 X es CH<sub>2</sub>;

Y se selecciona entre -O-, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y \*-O-CH<sub>2</sub>-, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;

Z<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>3</sup>;

- 15 Z<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>;

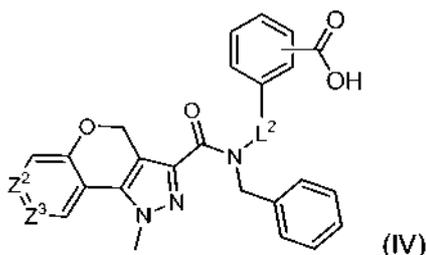
Z<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre halo, metilo, y trifluorometilo;

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

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o metilo.

- 20 En otra realización más, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que

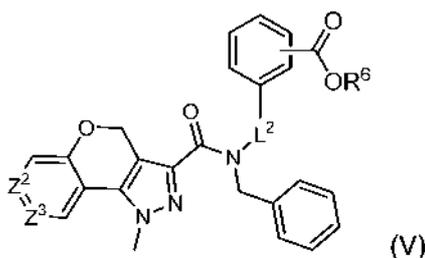
cada anillo de fenilo está además opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es fluoro o metilo;

L<sup>2</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>.

5 La presente invención también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (V):



en la que cada anillo de fenilo está además opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es fluoro o metilo;

10 L<sup>2</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>;

Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 Los compuestos de Fórmula I, II, III, IV y V, y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se ensayan *in vitro* en ensayos de quinasa exentos de células y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como compuestos farmacéuticos.

20 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V para su uso en métodos para monitorizar FXR en una célula, que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V para su uso en métodos para tratar, mejorar o prevenir un trastorno mediado por FXR en un sujeto que padece del mismo, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por FXR. En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico. Cuando se usa un segundo agente terapéutico, el segundo agente terapéutico puede ser útil en el tratamiento de un trastorno mediado por FXR.

35 En una realización, los compuestos (solos o junto con un segundo agente terapéutico) son útiles para tratar una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal, incluyendo pero sin limitación enfermedades hepáticas seleccionadas entre colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechazo de trasplante hepático ductopénico, enfermedad de injerto contra hospedador asociada a trasplante hepático, enfermedad hepática por fibrosis quística, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica, y enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral; y enfermedades gastrointestinales seleccionadas entre malabsorción de ácidos biliares (incluyendo diarrea primaria por ácidos biliares y diarrea secundaria por ácidos biliares), gastritis por reflujo biliar, y enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis por derivación, colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

Con el fin de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea adecuado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

- 5 Como se usa en el presente documento, "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa un radical alquilo que tiene de 1 hasta 6, en algunos casos de 1 hasta 4 átomos de carbono, siendo los radicales lineales o ramificados con ramificación sencilla o múltiple. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye pero sin limitación n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo; propilo, tal como n-propilo, 2-metilpropilo o isopropilo; etilo o metilo.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere un grupo alquilo divalente como se ha definido anteriormente en el presente documento que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, sec-butileno, isobutileno, terc-butileno, y similares.
- 15 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado no aromático de 3-7 átomos de carbono en el anillo. Los grupos de hidrocarburo monocíclico a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.
- Como se usa en el presente documento, "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo; y más particularmente, fluoro o cloro.
- 20 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" o "halo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales halo, como se han definido anteriormente, y es particularmente fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, más particularmente trifluorometilo.
- 25 Como se usa en el presente documento, un "estereoisómero" se refiere a un compuesto que está compuesto por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.
- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "conjugado de aminoácido" se refiere a conjugados del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V con cualquier aminoácido adecuado. Preferentemente, tales conjugados de aminoácido adecuados del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V tendrán la ventaja añadida de integridad mejorada en fluidos biliares o intestinales. Los aminoácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, glicina, taurina y acil glucurónido. Por lo tanto, la presente invención incluye los conjugados de glicina, taurina y acil glucurónido del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V.
- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, pág. 12891329). Excepto en la medida en la que un vehículo convencional cualquiera sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de fórmula (I) que es suficiente para conseguir el efecto indicado. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) usada para el tratamiento de una afección mediada por FXR será una cantidad suficiente para el tratamiento de la afección mediada por FXR.
- 45 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.
- 50 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el

desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, un sujeto se encuentra "con necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida de tal tratamiento.

10 Como se usa en el presente documento, el término "dislipidemia" se refiere a una anomalía en, o cantidades anómalas de lípidos y lipoproteínas en la sangre y las patologías resultantes, causadas por, exacerbadas por, o adjuntas a tal anomalía (véase, Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29ª edición o versiones posteriores del mismo, W.B. Saunders Publishing Company, Nueva York, NY). Las patologías incluidas en la definición de dislipidemia como se usa en el presente documento incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo en plasma, LDL alto en plasma, VLDL alto en plasma, colestasis hepática, e hipercolesterolemia.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedades relacionadas con dislipidemia" como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades que incluyen pero sin limitación aterosclerosis, trombosis, enfermedad arterial coronaria, apoplejía, e hipertensión. Las enfermedades relacionadas con dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, y complicaciones de las mismas.

20 Como se usa en el presente documento, el término "colestasis" se refiere a cualquier afección en la que el flujo de bilis desde el hígado está bloqueado, y puede ser intrahepática (es decir, que se produce en el interior del hígado) o extrahepática (es decir, que se produce en el exterior del hígado).

25 Como se usa en el presente documento, "fibrosis hepática" incluye fibrosis hepática debida a cualquier causa, que incluye pero sin limitación fibrosis hepática inducida viralmente tal como la que se debe a hepatitis B y C; exposición al alcohol (enfermedad hepática alcohólica), compuestos farmacéuticos, estrés oxidativo, terapia de radiación para cáncer o compuestos químicos industriales; y enfermedades tales como cirrosis biliar primaria, hígado graso, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis, y hepatitis autoinmune.

Como se usa en el presente documento, "agonista de FXR" se refiere a un agente que se une directamente a y regula positivamente la actividad de FXR.

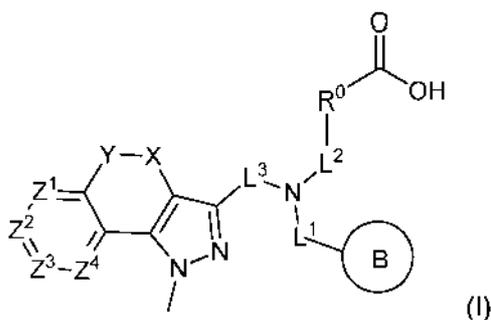
30 Como se usa en el presente documento, el término "un", "uno/una", "el/la" y los términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se ha de interpretar que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

35 Cualquier definición del presente documento se puede usar junto con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquiera de tales definiciones es el que se une al resto precursor. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxiálquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula precursora a través de un grupo alquilo.

#### Modos de realizar la invención

40 La presente invención se refiere a composiciones y a dichas composiciones para su uso en métodos para FXR. En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En una primera realización, los compuestos de la presente invención están definidos por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que,

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 el Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo A está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

el Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo B está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

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

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

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

L<sup>1</sup> es \*<sup>1</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- en la que "\*<sup>1</sup>" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR- o \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

en las que "\*<sup>2</sup>" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

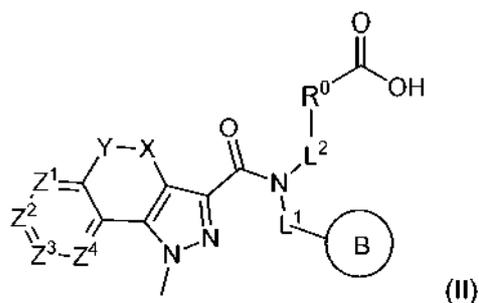
15 L<sup>3</sup> es -C(O)-;

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

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una segunda realización, los compuestos de la presente invención están definidos por la Fórmula (II):



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que,

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

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

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

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

L<sup>1</sup> es \*<sup>1</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- en la que "\*<sup>1</sup>" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR- o \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

donde "\*<sup>2</sup>" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

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

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una tercera realización, R<sup>0</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores se selecciona entre \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, y \*<sup>3</sup>-ciclopropano-1,1,-diilo, en las que "\*<sup>3</sup>" indica el punto de unión de R<sup>0</sup> a L<sup>2</sup>.

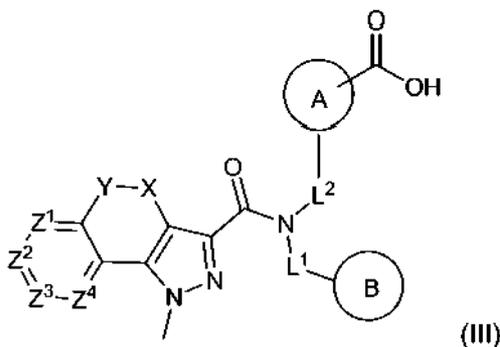
15 Por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, Y se puede seleccionar entre -O-, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, y \*-O-CH<sub>2</sub>-, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo de seis miembros que contiene los átomos de anillo Z.

Por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, L<sup>1</sup> puede ser -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-. En una variación, L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-.

20 Por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, L<sup>2</sup> se puede seleccionar entre -(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-, en la que "\*<sup>2</sup>" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

Por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, cada R<sup>2</sup> cuando está presente se puede seleccionar independientemente entre halo, metilo, y trifluorometilo.

En una cuarta realización, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula (III):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que el Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

30 el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

L<sup>2</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-,

\*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

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

5 Y se selecciona entre -O-, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y \*-O-CH<sub>2</sub>-, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;

Z<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>3</sup>;

Z<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>;

Z<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

10 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre halo, metilo, y trifluorometilo;

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

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o metilo.

15 En una quinta realización, Y en cualquiera de las realizaciones anteriores es -O-. En una realización alternativa, Y es -CH<sub>2</sub>-. En otra realización alternativa, Y es \*-O-CH<sub>2</sub>-, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z.

En una sexta realización, L<sup>1</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores es -CH<sub>2</sub>-.

En una séptima realización, L<sup>2</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en la que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

En una octava realización, L<sup>2</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores es -(CH<sub>2</sub>)-.

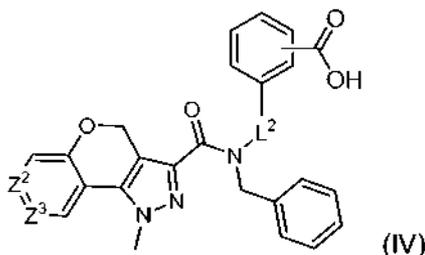
20 En una novena realización, R<sup>2</sup> cuando está presente en una cualquiera de las realizaciones anteriores es independientemente fluoro o metilo. En una variación, cada R<sup>2</sup> es fluoro. En otra variación, cada R<sup>2</sup> es metilo.

En una décima realización, R<sup>3</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, y metilo.

25 En una undécima realización, por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, Z<sup>1</sup> se selecciona entre CH, CF, CCH<sub>3</sub>, y N; Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y Z<sup>4</sup> es CH o N.

Por referencia a una cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>s</sup> cuando está presente, puede ser independientemente hidrógeno o metilo. En una variación, R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cuando están presentes, es hidrógeno.

30 En una duodécima realización, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula (IV):



cada anillo de fenilo está además opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es fluoro o metilo;

L<sup>2</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>.

- 5 En una realización, L<sup>2</sup> en cualquiera de las realizaciones anteriores es -(CH<sub>2</sub>)-. En una realización alternativa, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-. En otra realización alternativa, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-. En cada realización, "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

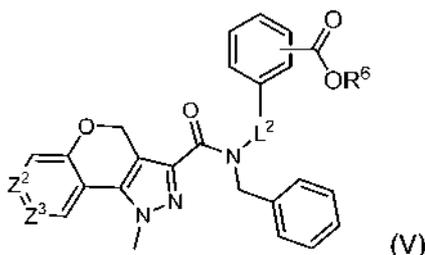
Los compuestos particulares de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación: ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,8-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,7-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-6-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinolina-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolina-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)propanamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-metilbenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2,2-dimetilpropanoico; ácido 1-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)metil) ciclopropanocarboxílico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico; ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-metilbenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-4-fluorobenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;



dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico; y ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico; o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en las que el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre sal de TRIS (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), arginina, lisina, sodio y meglumina.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (V):



- 10 en la que cada anillo de fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es fluoro o metilo;

L<sup>2</sup> se selecciona entre \*-CH<sub>2</sub>-, \*-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, \*-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, y \*-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>;

- 15 Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

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

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

- 25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores para uso en un método para tratar una afección mediada por receptores X farnesoides (FXR) en un sujeto que padece de la misma, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico.

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

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

- 40 En una realización, la afección mediada por FXR con respecto a cualquiera de los métodos, usos o combinaciones anteriores, es una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una enfermedad hepática mediada por FXR, en la que la enfermedad hepática se selecciona entre colestasis (por ejemplo, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFC)); síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechace de

trasplante hepático ductopénico, enfermedad de injerto contra hospedador asociada a trasplante hepático, enfermedad hepática por fibrosis quística, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica, y enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar una enfermedad gastrointestinal mediada por FXR, en la que la enfermedad gastrointestinal se selecciona entre malabsorción de ácidos biliares (incluyendo diarrea primaria por ácidos biliares y diarrea secundaria por ácidos biliares), gastritis por reflujo biliar, y enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis por derivación, colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

Más particularmente, la afección mediada por FXR es enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Por referencia a las terapias de combinación de la invención, el otro agente terapéutico también puede ser útil en el tratamiento de enfermedad de ácido graso no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En una realización, los compuestos de la invención se administran enteralmente; y más particularmente, oralmente.

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Los compuestos de la presente invención pueden ser estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), y pueden ser una mezcla de estereoisómeros o un estereoisómero individual. Los compuestos de la presente invención también pueden ser tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones con deuterio). Además, se detallan compuestos de la invención en los Ejemplos, véase *posteriormente*.

Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos posteriormente sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultando en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida aumentada *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que en este contexto el deuterio se considera un sustituyente de un compuesto de Fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, II, III, IV y V pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Procesos acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

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

- 10 Los compuestos de la invención, es decir los compuestos de Fórmula I, II, III, IV y V que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V mediante procedimientos formadores de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V con el formador de cocrystal en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en la patente WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención también proporciona cocristales que comprenden un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V.

- 15 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en racémico o enriquecido enantioméricamente, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico, o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Pueden estar presentes sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en forma cis-(Z) o trans-(E).

- 25 Por consiguiente, como se usa en el presente documento un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los isómeros posibles, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos básicamente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico se puede emplear ese modo para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

#### Farmacología y utilidad

- 40 Los compuestos de Fórmula I, II, III, IV y V en forma libre o en forma salina, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo propiedades moduladores de FXR, por ejemplo como se indica en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* que se proporcionan en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para uso en terapia para tratar un trastorno que se puede tratar modulando FXR, tal como los descritos posteriormente.

- 45 Con el desarrollo del primer ligando sintético de FXR GW4064 como compuesto herramienta (Maloney et ál., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et ál., Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), y el desarrollo del ligando ácido biliar artificial semisintético 6-alfa-etil-CDCA, se podrían analizar los efectos de la superestimulación de FXR mediante agonistas potentes. Se ha mostrado que ambos ligandos inducen flujo biliar en animales con el conducto biliar ligado. Además de efectos coleréticos, también se pudieron demostrar efectos hepatoprotectores (Pellicciari et ál., J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu et ál., J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687). Este efecto hepatoprotector se extendió además a un efecto antifibrótico que resulta de la represión de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz, TIMP-1 y 2, la inducción de la metaloproteinasas de la matriz 2 (MMP-2) que resuelve depósitos de colágeno en células estrelladas hepáticas y la posterior reducción de ARNm de alfa-colágeno y ARNm de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) que son ambos factores profibróticos mediante agonistas de FXR (Fiorucci et ál., Gastroenterology 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci et ál., Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314(2), 584-595).

- 55 La actividad antifibrótica de FXR está mediada al menos parcialmente por la inducción de PPAR $\gamma$ , un receptor nuclear más, con el que está asociada la actividad antifibrótica (Fiorucci et ál., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli et ál., Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra et ál., Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272). Además, se demostró actividad antiolestática en modelos animales con conducto biliar ligado así

como modelos animales de colestasis inducida por estrógeno (Fiorucci et ál., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 313(2), 604-612).

Los estudios genéticos demuestran que en formas hereditarias de colestasis (colestasis intrahepática familiar progresiva = PFIC, Tipo I - IV), la localización nuclear del propio FXR se reduce como consecuencia de una mutación en el gen FIC1 (en PFIC Tipo I, también denominada enfermedad de Byler) (Chen et ál., *Gastroenterology*. 2004, 126(3), 756-64; Alvarez et ál., *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13(20), 2451-60) o se reducen los niveles de la bomba exportadora de fosfolípido MDR-3 que codifica el gen diana FXR (en PFIC Tipo III). En conjunto, existe un cuerpo creciente de evidencias de que los compuestos que se unen a FXR demostrarán utilidad clínica considerable en el régimen terapéutico de afecciones colestatas crónicas tales como cirrosis biliar primaria (PBC) o colangitis esclerosante primaria (PSC) (revisado en: Rizzo et ál., *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005, 5(3), 289-303; Zollner, *Mol. Pharm.* 2006, 3(3), 231-51, Cai et ál., *Expert Opin. Ther. Targets* 2006, 10(3), 409-421).

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

FXR también ha mostrado ser un regulador clave de triglicéridos en suero (Maloney et ál., *J. Med. Chem.* 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et ál., *Med. Res. Rev.* 2001, 21(6), 513-22). Informes recientes indican que la activación de FXR por agonistas sintéticos conduce a una reducción significativa de triglicéridos en suero, principalmente en forma de VLDL reducido, pero también para colesterol en suero total reducido (Figge et ál., *J. Biol. Chem.* 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz et ál., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290(4), E716-22). Sin embargo, la disminución de triglicéridos en suero no es un efecto independiente. El tratamiento de ratones db/db u ob/ob con el agonista sintético de FXR GW4064 resultó en una reducción marcada y combinada de triglicéridos en suero, colesterol total, ácidos grasos libres, y cuerpos cetónicos tales como 3-OH butirato. Además, La activación de FXR se acopla con la ruta de señalización de insulina intracelular en hepatocitos, resultando en producción reducida de glucosa de gluconeogénesis hepática pero aumento concomitante de glucógeno hepático. La sensibilidad a la insulina así como la tolerancia a glucosa fueron impactadas positivamente por el tratamiento de FXR (Stayrook et ál., *Endocrinology* 2005, 146(3), 984-91; Zhang y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(4), 1006-1011; Cariou et ál., *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 11039-11049; Ma et ál., *J. Clin. Invest.* 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval et ál., *Biochimie* 2005, 87(1), 93-98).

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, incluyendo pero sin limitación malabsorción de ácidos biliares (incluyendo diarrea primaria por ácidos biliares y diarrea secundaria por ácidos biliares), gastritis por reflujo biliar y enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). La malabsorción de ácidos biliares, que conduce a una excreción excesiva fecal de ácidos biliares y diarrea en pacientes, está caracterizada por un ciclo en el que la regulación de retroalimentación de síntesis de ácidos biliares está interrumpida, resultando en producción adicional de ácidos biliares. La regulación de retroalimentación de síntesis de ácidos biliares está bajo el control de una ruta endocrina, en la que la activación del receptor de ácidos biliares nuclear FXR induce expresión entérica de factor 15 de crecimiento de fibroblastos (FGF15) en roedores o FGF19 en humanos. En el hígado, FGF15 o FGF19 actúa junto con expresión mediada por FXR de compañero heterodímero pequeño para reprimir la síntesis de ácidos biliares (Jung et ál., *Journal of Lipid Research* 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11 (7):426-34 (2014)).

En otra realización, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para alterar beneficiosamente perfiles lipídicos, incluyendo pero sin limitación disminución de niveles totales de colesterol, disminución de niveles de colesterol LDL, disminución de niveles de colesterol VLDL, aumento de niveles de colesterol HDL, y/o disminución de niveles de triglicéridos. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la invención para uso en un método para tratar afecciones mediadas por FXR tales como dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto con necesidad del mismo.

En una realización adicional, el compuesto o composición farmacéutica se usa para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos de lípidos y lipoproteínas tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aterosclerosis como afección clínicamente manifiesta que se puede mejorar por el efecto beneficioso de FXR en el aumento de colesterol HDL, disminución de triglicéridos en suero, aumento de conversión de colesterol hepático en ácidos biliares y eliminación reducida y conversión metabólica de VLDL y otras proteínas en el hígado.

En una realización adicional, dicho compuesto y composición farmacéutica se usan para la preparación de un medicamento donde los efectos combinados de disminución lipídica, antiolestático y antifibrótico de los medicamentos dirigidos a FXR se pueden explotar para el tratamiento de esteatosis hepática y síndromes asociados

tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), o para el tratamiento de efectos colestáticos y fibróticos que están asociados a cirrosis inducida por alcohol, o a formas virales de hepatitis.

5 FXR también parece estar implicado en el control de defensa antibacteriana en el intestino (Inagaki et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006, 103(10), 3920-3905), y puede tener un impacto beneficioso en la terapia de enfermedades  
 10 inflamatorias del intestino (IBD), particularmente las formas donde la parte superior (ileal) del intestino está afectada (por ejemplo, enfermedad ileal de Crohn) porque este parece ser el sitio de acción de control de FXR en el crecimiento bacteriano. En IBD, la insensibilización de la respuesta inmune adaptativa está algo dañada en el sistema inmune intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano podría ser entonces desencadenante causal del  
 15 establecimiento de una respuesta inflamatoria crónica. Por lo tanto, la amortiguación del crecimiento bacteriano por mecanismos portadores de FXR podría ser un mecanismo clave para prevenir episodios inflamatorios agudos. Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para uso en tratamiento de una enfermedad relacionada con enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. La restauración mediada por FXR de la función barrera intestinal y reducción en carga bacteriana no comensal se cree que es útil para reducir la  
 exposición de antígenos bacterianos al sistema inmune intestinal y por lo tanto puede reducir respuestas inflamatorias.

La invención se refiere además a un compuesto o composición farmacéutica para uso en el tratamiento de obesidad y trastornos asociados tales como síndrome metabólico (afecciones combinadas de dislipidemias, diabetes y índice de masa corporal anormalmente alto), que se puede superar por disminución mediada por FXR de triglicéridos en  
 20 suero, glucosa en sangre y sensibilidad aumentada de insulina y pérdida de peso mediada por FXR. Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención también son útiles en la preparación de un medicamento para uso en tratamiento de complicaciones clínicas de diabetes de tipo I y tipo II tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética, y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD).

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

Ejemplos de otra enfermedad mediada por FXR incluyen lesión del conducto biliar inducida por fármacos, obstrucción del conducto biliar, cálculos biliares, colelitiasis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia neonatal, prevención de kernícterus, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, y otras afecciones mediadas por FXR que conducen a  
 35 colestasis extrahepática.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse  
 40 para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes  
 45 inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes y tampones, etc.

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

- 50 a) diluyentes, *por ejemplo*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

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

Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente según los métodos conocidos en la técnica.

- 5 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en
- 10 agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o
- 15 ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral
- 20 pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

- Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un
- 35 depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

- Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración
- 40 mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, ya conocidas en la técnica. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

- 45 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o una aplicación intranasal. Puede suministrarse convenientemente en forma de polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

- 50 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalaciones. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propelente que pueda ser adecuado.

- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de
- 55

celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propelentes habituales, tales como

5 clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana

10 controladora de velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, se envasan composiciones anhidras usando materiales conocidos por prevenir la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los

15 ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizantes",

25 incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente o ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, la afección o enfermedad o su gravedad a tratar. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

30

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, y *in vivo* enteralmente, parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente concentraciones 10<sup>-3</sup> molar y 10<sup>-9</sup> molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

40

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos distintos. El compuesto de la presente invención puede administrarse separadamente, mediante una ruta de administración igual o diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de Fórmula I, I III, IV o V, y al menos un agente terapéutico distinto como preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. Los productos provistos como preparación combinada incluyen una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, y el otro u otros agentes terapéuticos conjuntamente en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V y el otro u otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en forma de un kit.

45  
50

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, y otro agente o agentes terapéuticos. Se contempla que la invención proporcione una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V junto con un ácido biliar no

tóxico de origen natural, tal como ácido ursodesoxicólico, como ayuda en la prevención de la posible reducción de vitaminas solubles en grasas secundaria al tratamiento con un agonista de FXR. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden administrar concurrentemente con el ácido biliar no tóxico de origen natural, como entidades separadas o como formulación individual que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, y ácido biliar de origen natural.

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

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos uno de los cuales contiene un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o paquete de lámina delgada dividido. Un ejemplo de tal kit es un envase de blíster, que se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por fabricantes iguales o diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro compuesto terapéutico pueden llevarse juntos en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) mediante los propios médicos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

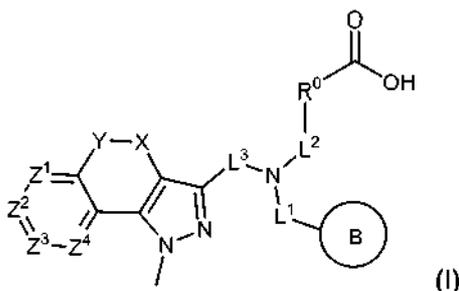
Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V para uso en tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, en la que el medicamento se prepara para administración, o se administra con, otro agente terapéutico. La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FXR, en la que el compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V se prepara para administración, o se administra con, otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FXR, en la que el otro agente terapéutico se prepara para administración, o se administra con, un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V.

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V para uso en tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en 24 horas) con otro agente terapéutico. Alternativamente, la invención proporciona otro agente terapéutico para uso en tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en 24 horas) con un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V.

#### Realizaciones adicionales

La presente invención incluye además realizaciones adicionales descritas en el presente documento.

Realización 1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo,



en la que,

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que

el Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo A está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>;

5 el Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y dicho Anillo B está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>;

X es (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>);

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

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

L<sup>1</sup> es \*<sub>1</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-en la que "\*" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

L<sup>2</sup> es \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-, \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR-, o \*<sub>2</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>);

en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

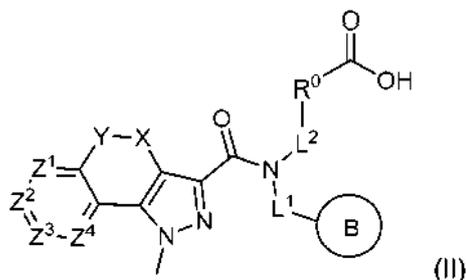
15 L<sup>3</sup> es C(O)-;

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

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 Realización 2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que el compuesto está representado por la Fórmula (II),



en la que

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que

25 el Anillo A se selecciona entre fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>; en la que L<sup>3</sup> y R<sup>0</sup> pueden estar unidos a átomos de anillo iguales o diferentes del Anillo A; y el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1H-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>;

X es (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>);

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

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

L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-,

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

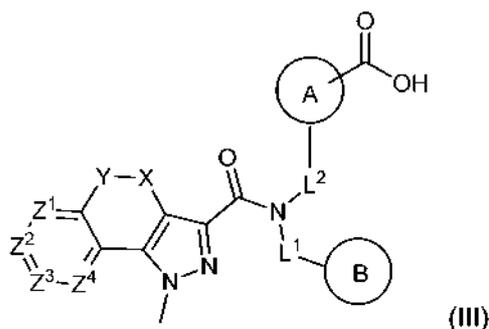
5 cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, o halo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido;

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que R<sup>0</sup> se selecciona entre \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, y \*<sup>3</sup>-ciclopropano-1,1-diil-, en las que "\*" indica el punto de unión de R<sup>0</sup> a L<sup>2</sup>.

Realización 4. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que el compuesto está representado por la Fórmula (III):



en la que

15 el Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>;

el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-,

20 L<sup>2</sup> se selecciona entre \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

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

Y se selecciona entre O, CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y \*O-CH<sub>2</sub>, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;

25 Z<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>3</sup>;

Z<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>;

Z<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N; y

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre halo, metilo, y trifluorometilo.;

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

cada uno de -R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o metilo.

Realización 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que Y es O.

5 Realización 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

Realización 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que L<sup>2</sup> se selecciona entre \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en la que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N.

10 Realización 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)-

Realización 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que cada R<sup>2</sup> es independientemente fluoro o metilo.

15 Realización 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, y metilo.

Realización 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el que

Z<sup>1</sup> se selecciona entre CH, CF, CCH<sub>3</sub>, y N;

Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>;

20 Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

Z<sup>4</sup> es CH o N.

Realización 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

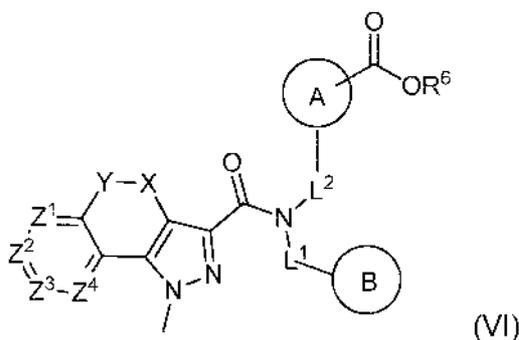
25 Realización 13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11, y un segundo agente terapéutico que es útil en el tratamiento de colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos,

30 colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis familiar progresiva (PFIC), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del conducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia neonatal, prevención de kernícterus, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, o disfunción eréctil.

35 Realización 14. Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-11 para uso en un método para tratar una afección mediada por receptores X farnesoides (FXR) en un sujeto que padece la misma, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-11, o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico.

Realización 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 para uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR.

40 Realización 16. Un compuesto de Fórmula (VI)



en la que:

el Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por  $R^2$ ;

- 5 el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados cada uno independientemente por  $R^2$ ;

$L^1$  es  $-(CR^4R^5)-$ ;

$L^2$  se selecciona entre  $^{*2}-(CH_2)-$ ,  $^{*2}-CH_2C(O)NH-$ ,  $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$ ,  $^{*2}-(CH_2)_2O-$ , y  $^{*2}-(CH_2)_2NH-$ ; en las que  $^{*2}$  indica el punto de unión de  $L^2$  a N;

- 10 X es  $CH_2$ ;

Y se selecciona entre O,  $CH_2$ ,  $C(CH_3)_2$ , y  $^*O-CH_2$ , en la que  $^{*}$  indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;

$Z^1$  es  $CR^3$  o N;

$Z^2$  es  $CR^3$ ;

- 15  $Z^3$  es  $CR^3$ ;

$Z^4$  es  $CR^3$  o N;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre halo, metilo, y trifluorometilo;

cada  $R^3$  es independientemente hidrógeno, halo, o alquilo  $C_{1-6}$ ;

cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno o metilo; y

- 20  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

Realización 17. El compuesto de acuerdo con la realización 16, en el que Y es O.

Realización 18. El compuesto de acuerdo con la realización 16, en el que  $L^1$  es  $-CH_2-$ .

- 25 Realización 19. El compuesto de acuerdo con la realización 16, en el que  $L^2$  se selecciona entre  $^{*2}-(CH_2)-$ ,  $^{*2}-CH_2C(O)NH-$ ,  $^{*2}-(CH_2)_2O-$ , y  $^{*2}-(CH_2)_2NH-$ ; en las que  $^{*2}$  indica el punto de unión de  $L^2$  a N; y más particularmente, en el que  $L^2$  es  $-CH_2-$ .

Realización 20. El compuesto de acuerdo con la realización 16, en el que cada  $R^2$  es independientemente fluoro o metilo.

Realización 21. El compuesto de acuerdo con la realización 16, en el que cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, y metilo.

- 30 Realización 22. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-

metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico con 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol en un disolvente tal como un disolvente de metanol:diclorometano (1:1 en volumen).

- 5 Realización 23. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico producida de acuerdo con la realización 22; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 125 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

- 10 Realización 24. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico en un disolvente tal como metanol con L-arginina acuosa; y (ii) opcionalmente, cristalizar adicionalmente el sólido obtenido de (i) en un disolvente tal como un disolvente de acetonitrilo: metanol (2:1 en volumen).

- 15 Realización 25. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico producida de acuerdo con la realización 24; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 206 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

- 20 Realización 26. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico en un disolvente tal como metanol con L-lisina acuosa; y (ii) opcionalmente, cristalizar adicionalmente el sólido obtenido en (i) en un disolvente tal como acetonitrilo.

- 25 Realización 27. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido) acetamido)benzoico producida de acuerdo con la realización 26.

Realización 28. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico con 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol en un disolvente tal como metanol.

- 30 Realización 29. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico producida de acuerdo con la realización 28; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 160 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

- 35 Realización 30. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico en un disolvente tal como metanol con L-arginina acuosa; y (ii) opcionalmente, cristalizar adicionalmente el sólido obtenido de (i) en un disolvente tal como acetonitrilo.

- 40 Realización 31. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico producida de acuerdo con la realización 30; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 161 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

- 45 Realización 32. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico en un disolvente tal como metanol con L-arginina acuosa.

- 50 Realización 33. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico producida de acuerdo con la realización 32; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 206 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

Realización 34. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer

reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico en un disolvente tal como metanol con hidróxido sódico acuoso; y (ii) opcionalmente, cristalizar adicionalmente el sólido obtenido en (i) en un disolvente tal como acetonitrilo.

5 Realización 35. Una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico producida de acuerdo con la realización 34; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 161 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

10 Realización 36. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico, que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico con 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol en un disolvente tal como metanol.

15 Realización 37. Una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico producida de acuerdo con la realización 36; y más particularmente, en la que dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 195,6 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

20 Realización 38. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer reaccionar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico en un disolvente tal como acetona con meglumina acuosa; y (ii) opcionalmente, que comprende además calentar el sólido obtenido en (i) a una temperatura que varía de 60-90 °C (por ejemplo, aproximadamente 80 °C).

25 Realización 39. Una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico producida de acuerdo con la realización 38, teniendo la etapa (i) un punto de deshidratación a aproximadamente 71 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido; u obtenido tras calentamiento adicional en la etapa (ii) teniendo un punto de fusión de aproximadamente 167,5 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

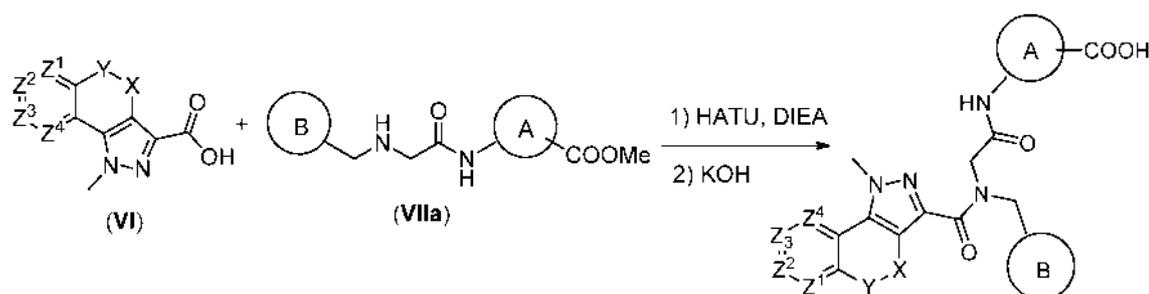
30 Realización 40. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico, que comprende la etapa de: (i) hacer reaccionar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico y meglumina en un disolvente tal como metanol; y (ii) que comprende además calentar los reactivos a una temperatura que varía de 60-90 °C.

Realización 41. Una forma cristalina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico producida de acuerdo con la realización 40; y más particularmente, en la que la forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 180,6 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido.

35 Procesos para preparar los compuestos de la invención

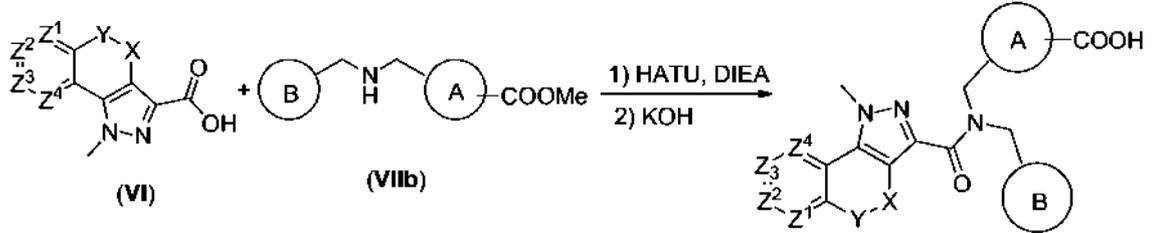
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante las rutas descritas en los siguientes esquemas o en los Ejemplos. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto.

40 Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es el Anillo A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:



**Esquema 1**

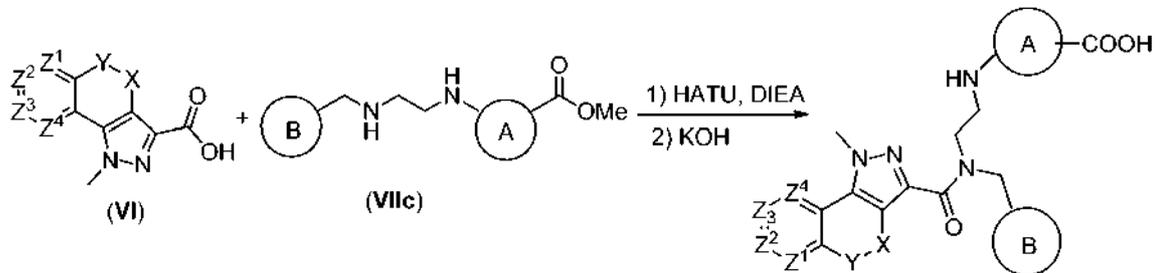
Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es el Anillo A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2:



5

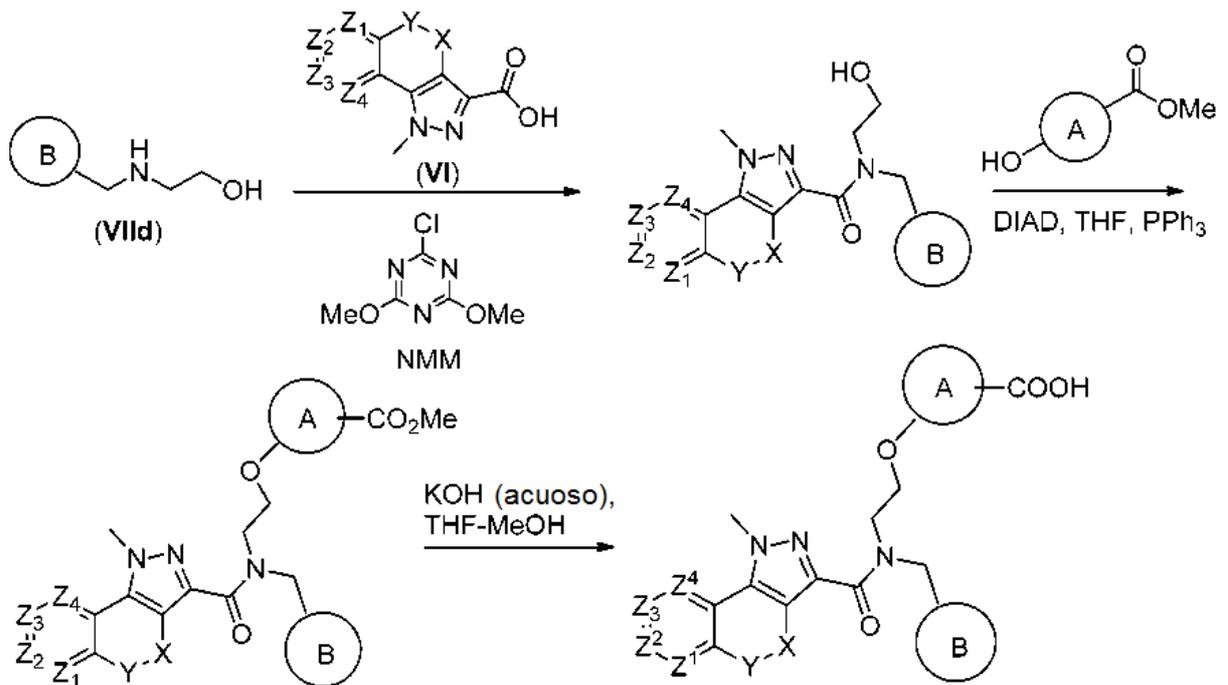
**Esquema 2**

Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-, L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es el Anillo A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3:



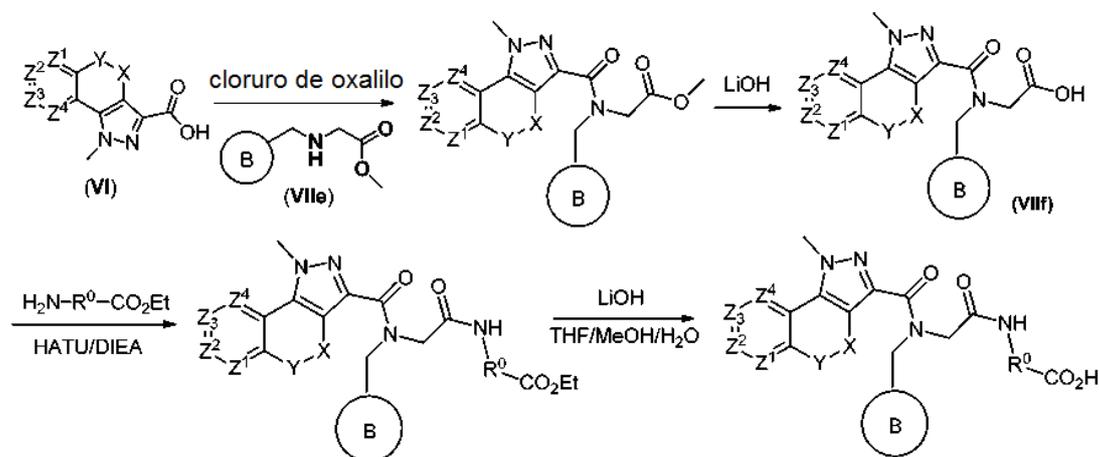
**Esquema 3**

10 Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es el Anillo A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4:



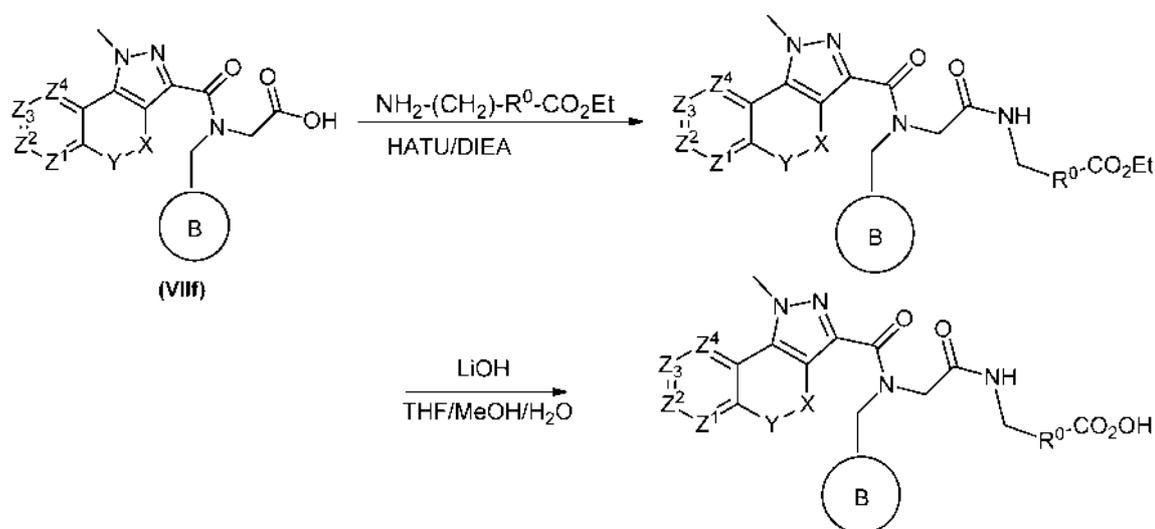
**Esquema 4**

Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5:



Esquema 5

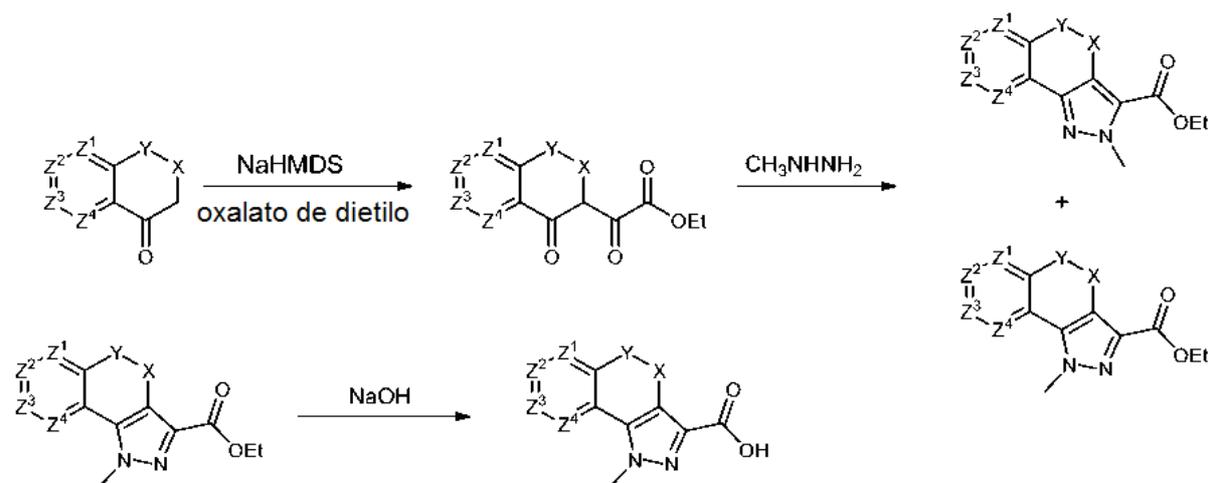
- 5 Los compuestos de Fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es metilo, L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)-C(O)NH(CH<sub>2</sub>), L<sup>3</sup> es C(O) y R<sup>0</sup> es el Anillo A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6:



Esquema 6

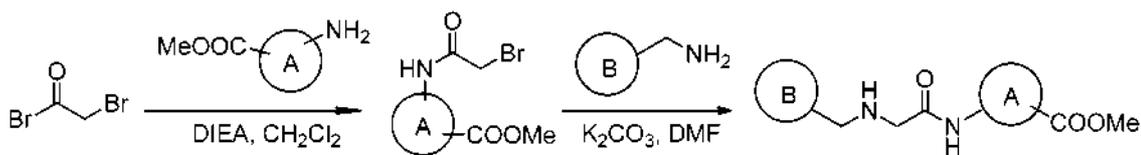
- 10 En cada uno de los Esquemas anteriores 1-6, X, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, A y B son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. En general, el núcleo tricíclico (VI) se acopla a una cadena lateral amida (VIIa, VIIb, VIIc, VIId o VIIe) con o sin el uso de un agente acoplador de amina adecuado tal como HATU; seguido de hidrólisis para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

- 15 En cada uno de los Esquemas anteriores 1-5, el núcleo tricíclico (VI) puede acoplarse de acuerdo con el Esquema 7 en la que X, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en las síntesis de 2-(6-cloro-4-oxocroman-3-il)-2-oxoacetato de etilo (I-1), 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (I-3) y ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-4), véase *posteriormente*.



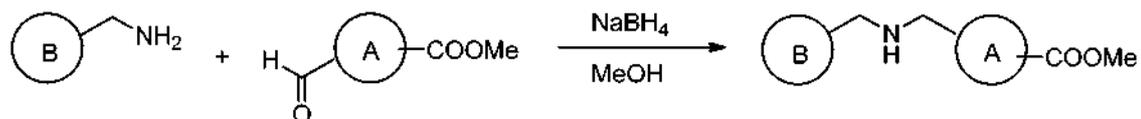
Esquema 7

En el Esquema anterior 1, la cadena lateral amida (VIIa) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 8, en la que A y B son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 4-fluoro-3-((3-fluorobencil)amino) acetamido)benzoato de metilo (**I-16**), véase *posteriormente*.



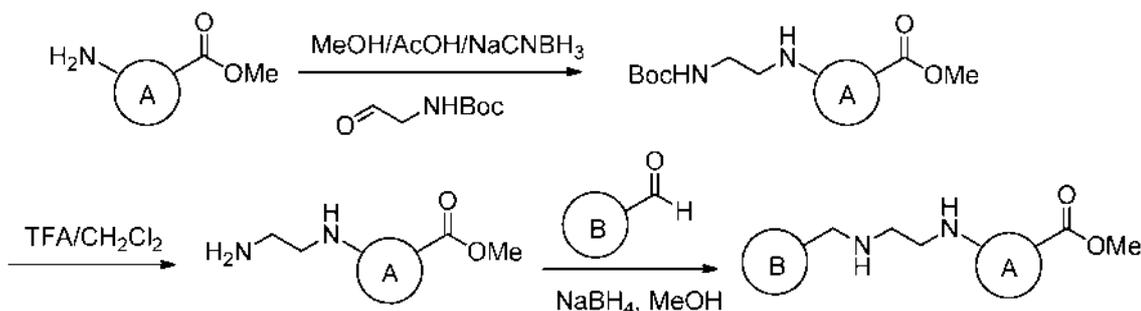
Esquema 8

En el Esquema anterior 2, la cadena lateral amida (VIIb) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 9, en la que A y B son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo (**I-23**), véase *posteriormente*.



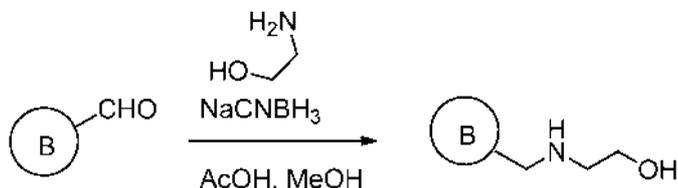
Esquema 9

En el Esquema anterior 3, la cadena lateral amida (VIIc) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 10, en la que A y B son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 3-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil) amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-44**), 3-((2-aminoetil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-45**) y 4-fluoro-3-((2-((3-fluorobencil)amino) etil)amino)benzoato de metilo (**I-46**), véase *posteriormente*.



## Esquema 10

En el Esquema anterior 4, la cadena lateral amida (**VIIId**) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 11, en la que B es como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (**I-72**), véase *posteriormente*.



5

## Esquema 11

Cada etapa de reacción puede realizarse de forma conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, una reacción puede realizarse en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o de una mezcla de los mismos. Una reacción también puede realizarse, si fuera necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 150 °C. En ejemplos particulares, una reacción se realiza en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a 100 °C, y más particularmente, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C, en un vaso de reacción abierto o cerrado y/o en atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

La invención también se refiere a las formas del proceso en las que un compuesto obtenible como intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y las etapas de proceso restantes se realizan, o en el que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en forma de sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce en las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente *in situ*. Los compuestos de la invención y los intermedios también pueden convertirse entre sí de acuerdo con métodos conocidos generalmente por los expertos en la materia. Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re) cristalización, y similares.

En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o grupos carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, pueden protegerse para evitar su participación indeseada en las reacciones. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (es decir sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática). Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional (véase por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry," 4ª edición, Wiley-Interscience, 2006, y versiones posteriores del mismo).

Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento pueden realizarse en condiciones de reacción que conocen los expertos en la materia, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en forma de H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 °C a 40 °C o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros. Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden separarse de forma conocida por los expertos en la materia en isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, repartiendo entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía líquida de presión media sobre columna en fase inversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tal como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tal como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases con nitrógeno heterocíclicas o heteroaromáticas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tal como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre o como una sal de los mismos. Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluye en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente ni de otro modo indeseables.

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de forma conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo sal sódica de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o de metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o usándose preferiblemente solamente un pequeño exceso del agente de formación de sal. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo por neutralización de las sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos. Las sales pueden convertirse en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. Las sales metálicas y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

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

Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

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

Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de

intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminos orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de L-arginina, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), ácido adípico (adipato), ácido L-ascórbico (ascorbato), ácido cáprico (caprato), ácido sebácico (sebacato), ácido 1-hidroxi-2-naftoico (xinafoato), ácido L-glutámico (glutamato), ácido glutárico (glutarato), ácido trifenilacético (trifenatato) y ácido galáctarico/ácido múcico (mucato).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similar o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 21ª Ed., Pharmaceutical Press 2011; y en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (2ª Rev. Ed., Wiley-VCH 2011, y versiones posteriores del mismo).

La presente divulgación también describe profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención después de administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y uso de profármacos se conocen bien por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos transportadores. (Véanse, The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001, y versiones posteriores del mismo). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad comparado con el correspondiente compuesto farmacológico activo que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma farmacológicamente activa como cualquier producto metabólico liberado deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o la administración localizada a un sitio(s) de acción. Deseablemente para dicho profármaco portador, el enlace entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en los que el resto de transporte está destinado a potenciar la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofiliidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofiliidad puede aumentarse por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Son profármacos ejemplares, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado como se define en el presente documento. Los profármacos adecuados a menudo son derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico precursor, *por ejemplo*, ésteres de alquilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenoilo, ésteres bencílicos, ésteres de alquilo mono o disustituido, tales como los ésteres de  $\omega$ -(amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcoxycarbonil) alquilo, los ésteres de  $\alpha$ -(alcanoiloxi, alcoxycarbonil o dialquilaminocarbonil) alquilo, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente en la técnica. Además, las aminos se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989), y versiones posteriores del mismo). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), y versiones posteriores del mismo). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La patente EP 039.051 (Sloan y Little) desvela profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o

por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua. Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

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

### Ejemplos

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

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto habitual en la materia (Houben-Weyl Science of Synthesis volúmenes 1-48, Georg Thieme Verlag, y versiones posteriores del mismo). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la materia que se muestran en los siguientes ejemplos.

Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, *por ejemplo*, microanálisis y características espectroscópicas, *por ejemplo*, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

A menos que se mencione de otro modo, los puntos de fusión se calcularon mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando calorímetros diferenciales de barrido TA Q2000 o TA Discovery con una velocidad de barrido de 10° C/min. La precisión de la temperatura de muestra medida está generalmente en aproximadamente ± 1 °C.

Las metodologías de RMN y LC-MS se conocen bien en la técnica. Los métodos descritos en el presente documento son meramente ilustrativos, y no se consideran limitantes.

RMN. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker AVANCE-400 operando a una frecuencia de protón de 400,13 MHz equipado con una sonda criogénica QNP de 5 mm (<sup>1</sup>H/ <sup>13</sup>C/ <sup>19</sup>F/<sup>31</sup>P); o un espectrómetro Bruker AVANCE-600 operando a una frecuencia de 600,13 MHz equipado con una sonda criogénica TCI gradiente Z de 5 mm o una sonda criogénica TXI de 5 mm. A menos que se indique otra cosa, las muestras se adquirieron a una temperatura de 300 °K, y los espectros se referenciaron frente al pico de disolvente apropiado.

**Métodos de LC-MS.** Los espectros de masas se adquirieron en sistemas LC-MS usando electronebulización, métodos de ionización de impacto químico y electrónico de una diversidad de instrumentos. A continuación se describen métodos típicos.

#### Método 1:

Bomba de gradiente binaria Waters Acquity; Detector Waters Acquity PDA. Automuestrador Waters; Espectrómetro de masas Waters Quattro micro API con fuente iónica ESI y APCI; Columna UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1,7 um 50x2,1 mm; Fase móvil: (A) H<sub>2</sub>O + 0,025% TFA y (B) Acetonitrilo + 0,025% TFA. Gradiente: 0,4 ml/min, 15% B inicial, rampa hasta 95% B durante 3,0 min, entonces mantener hasta 4,0 min, vuelta a 15% B en 4,1 min hasta final del proceso, entonces equilibrado de la columna durante 2,0 min. Barrido de MS: 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; Detector de conjunto de diodos: 200 nm y 400 nm.

#### Método 2:

Bomba de gradiente binaria Waters Acquity; Detector Waters Acquity PDA. Automuestrador Waters; Espectrómetro de masas Waters Quattro micro API con fuente iónica ESI y APCI; Columna UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1,7 um 50x2,1 mm; Fase móvil: (A) H<sub>2</sub>O + 0,025% TFA y (B) Acetonitrilo + 0,025% TFA. Gradiente: 0,4 ml/min, 20% B inicial, rampa hasta 90% B durante 2,0 min, entonces mantener hasta 4,0 min, vuelta a 20% B en 4,1 min hasta final

## ES 2 670 984 T3

del proceso, entonces equilibrado de la columna durante 2,0 min. Barrido de MS: 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; Detector de conjunto de diodos: 200 nm y 400 nm.

### Método 3:

- 5 Sistema Agilent 1200sl/ 6140; Columna UPLC: Waters Acquity; HSS T3; C18 1,8um 50x2,0 mm; Fase móvil: (A) H<sub>2</sub>O + 0,05% TFA y (B) Acetonitrilo + 0,035% TFA. Gradiente: 0,9 ml/min, 10% B inicial, rampa hasta 100 % B durante 1,95 min, entonces vuelta a 10% B en 2,00 min hasta final de proceso. Barrido de MS: 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; Detector de conjunto de diodos: 190 nm y 400 nm; Temperatura de tubo de deriva: 50 °C y flujo de gas N<sub>2</sub>:40 psi (276 kPa) para detector ELSD.

### Método 4:

- 10 Sistema Agilent 1100sl/ 1946; Columna UPLC: Waters Atlantis; C18 1,8 um 50x2,0 mm; Fase móvil: (A) H<sub>2</sub>O + 0,05% TFA y (B) Acetonitrilo + 0,035% TFA. Gradiente: 1,0 ml/min, 10% B inicial, rampa hasta 90 % B durante 3,00 min, entonces vuelta a 10% B en 3,5 min hasta final de proceso. Barrido de MS: 100 a 1000 amu en 0,5 segundos por canal; Detector de conjunto de diodos: 190 nm y 400 nm; Temperatura de tubo de deriva: 50 °C y flujo de gas N<sub>2</sub>:40 psi (276 kPa) para detector ELSD.
- 15 Método analítico: WATERS ZQ SHIMADZU LEAP CTC, ZORBAX SB-C8 30\*4,6 mm, 3,5 um, UV1: 220 nm, UV 2: 254 nm, A: H<sub>2</sub>O(0,03% TFA), B: CH<sub>3</sub>CN(0,05% TFA), Caudal: 2,000 (ml/min), Tiempo/%B: 0/5, 1,90/95, 2,30/95, 2,31/5, 2,50/5.

### Abreviaturas

- Boc terc-butyl carboxi
- 20 a ancho d doblete
- dd doblete de dobletes
- DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
- DIEA dietilisopropilamina
- DMF N,N-dimetilformamida
- 25 DMSO dimetilsulfóxido
- ESI ionización por electronebulización
- EtOAc acetato de etilo
- HATU hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio
- h(s) hora(s)
- 30 HPLC cromatografía líquida de alta presión
- LCMS cromatografía líquida y espectrometría de masas
- MeOH metanol
- MS espectrometría de masas
- m multiplete
- 35 mg miligramo
- min(s) minuto(s)
- ml mililitro

mmol milimol

m/z relación masa/carga

NaHMDS bis(trimetilsilil)amida sódica

NMM N-metilmorfolina

5 RMN resonancia magnética nuclear

PPh<sub>3</sub> trifetilfosfina

t.r. tiempo de retención

s singlete

t triplete

10 TFA ácido trifluoroacético

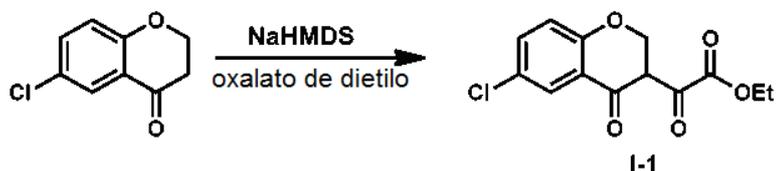
THF tetrahidrofurano

TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol)

Tris-HCl clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano

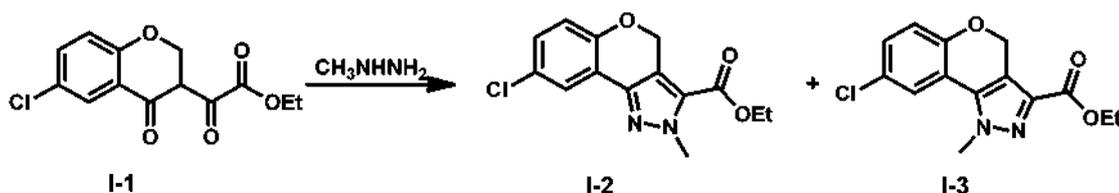
**Intermedios**

15 **2-(6-Cloro-4-oxocroman-3-il)-2-oxoacetato de etilo (I-1)**

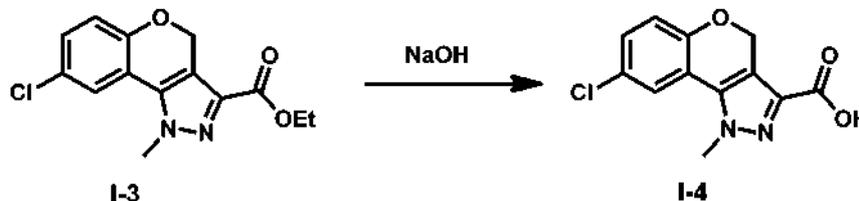


Una solución de 6-cloro-2,3-dihidrocromen-4-ona (109 mmol) en THF se trató con una solución de NaHMDS (60 ml, 120 mmol, 1,1 equiv., 2M en THF) en THF a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se añadió oxalato de dietilo (22 ml, 163 mmol, 1,5 equiv.) a -78°C gota a gota y después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente la reacción se interrumpió con HCl 1 N hasta que el valor de pH se ajustó a 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró al vacío para dar I-1 en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z): 283 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **8-Cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (I-3)**



A una solución caliente de I-1 (109 mmol) en etanol se añadió 1-metilhidrazina (109 mmol,) y la solución se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 95:5) para dar I-2 y el producto deseado I-3 en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,38 (c, J=7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 293 (M+H)<sup>+</sup>.

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

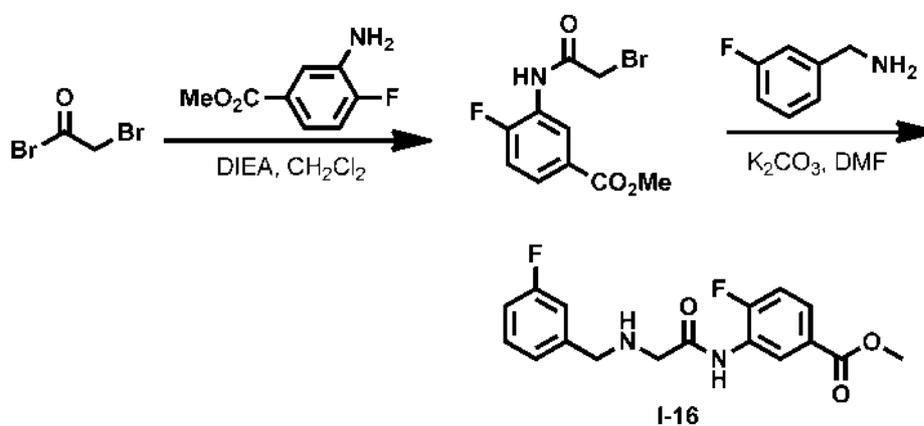
A una solución de I-3 (44 mmol) en 100 ml de THF/agua (4:1) se añadió NaOH (89 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h. Posteriormente el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con metanol y el sólido se trató con 100 ml de HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol exhaustivamente y se secó al vacío para dar I-4 en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,05 (s a, 1H), 7,72(d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,7 Hz, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,19 (s, 3H). MS (m/z): 265 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de I-4 usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-5		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,57 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 4,9, 9,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,18 (s, 3H).
I-6		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,82 (dd, J = 8,8, 11,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 11,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).
I-7		Comercial
I-8		MS (m/z): 245 (M+H) <sup>+</sup>
I-9		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).
I-10		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-11		MS (m/z): 245 (M+H) <sup>+</sup>
I-12		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 11,0, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,19 (s, 3H).
I-13		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
I-14		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,51 (d, J = 2,4, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
I-15		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 2,3, 10,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,10 (s, 3H).

#### 4-Fluoro-3-(2-((3-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (I-16)



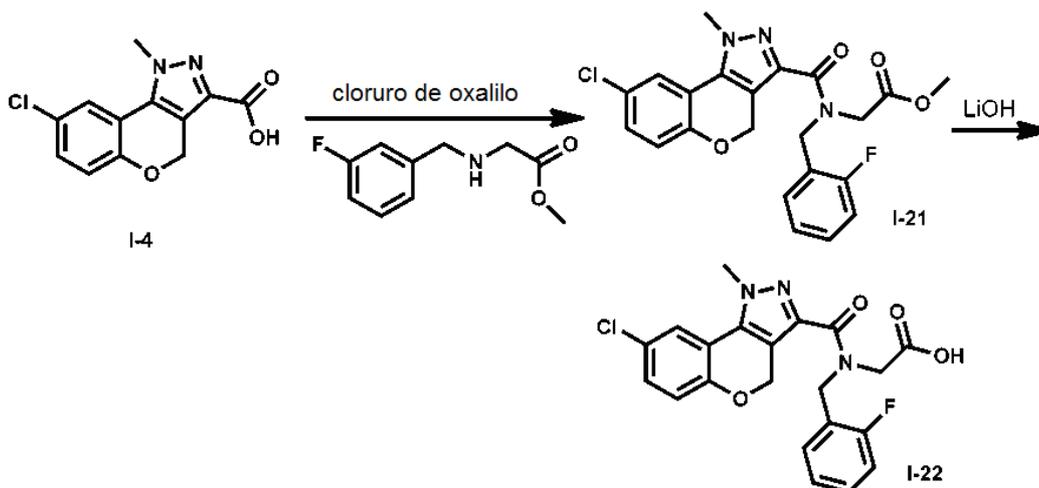
5 Se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (1,1 ml, 12,5 mmol) a una mezcla de 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (10,9 mmol) y diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,4 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x). las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron (aspirador) para dar un líquido pardo oscuro. LCMS mostró que la amida fue el componente mayoritario y la anilina fue un componente minoritario. La mezcla se disolvió en DMF (30 ml) y se añadió carbonato potásico (12,3 mmol). A

la mezcla se le añadió 3-fluorobencilamina (10,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (300 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-60% de acetato de etilo/hexanos) para dar I-16. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): δ 8,80 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,25 (dt ap, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de I-16 usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-17		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,70 (s a, 1H), 9,02 (dd, J = 2,2, 7,6 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 2,2, 5,1, 8,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 3H), 3,93 - 3,88 (m, 5H), 3,47 (s, 2H).
I-18		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,41 (s, 1H), 8,05 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,1 Hz 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 7H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 2H). MS (m/z): 299,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-19		MS (m/z): 317,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-20		MS (m/z): 331,1 (M+H) <sup>+</sup>

#### Ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (I-22)



10

#### Etapa 1

A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (I-4) (1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMF (25 ul) y gota a gota cloruro de oxalilo (0,78 ml, 8,9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para retirar completamente el cloruro de oxalilo). El residuo obtenido se

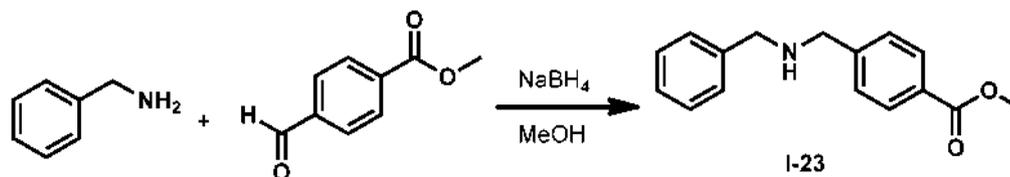
15

disolvió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y entonces gota a gota en una solución de 2-((3-fluorobencil)amino)acetato de metilo (1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) en presencia de DIEA (0,56 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se cargaron 50 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (0-60% EtOAc en hexanos) para producir 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (**I-21**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 5,57 - 4,12 (m, 9H), 3,77 - 3,74 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 444,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Etapa 2

Se disolvió 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (**I-21**) (1,62 mmol) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (0,408 g, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 2,0. El sólido se recogió y secó para producir ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-22**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,41 - 4,10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) 430,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### 4-((Bencilamino)metil)benzoato de metilo (**I-23**)



Se disolvieron bencilamina (8,65 ml, 79 mmol) (Aldrich) y 4-formilbenzoato de metilo (79 mmol) (Aldrich) en metanol (Volumen: 350 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, resultando en un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (158 mmol) (Aldrich) en porciones durante el transcurso de 15 min. Después de agitar durante 1 h a 0 °C la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h adicional la mezcla se enfrió en un baño de hielo y la reacción se interrumpió lentamente con agua (15 ml, 833 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 15 min. Después de retirada del disolvente (aspirador) la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se lavó con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, cargada pura con aclarado de DCM, 0-40% de DCM / (10% de MeOH en DCM)) para dar **I-23**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (s a, 2H), 7,95-7,96 (m, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 5H), 4,19 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

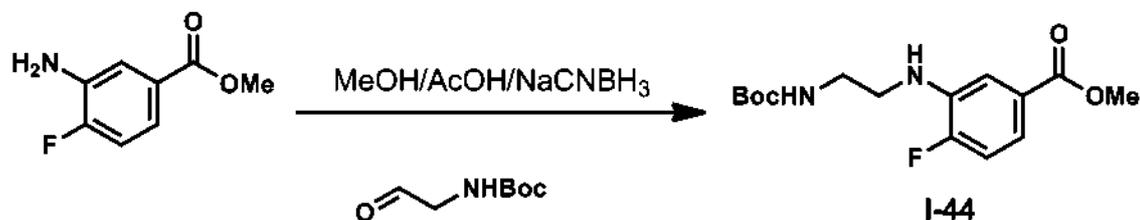
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de I-23 usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-24</b>		MS ( <i>m/z</i> ): 274,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,281
<b>I-25</b>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 9,42 (s a, 1H, NH), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 4,0, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). MS ( <i>m/z</i> ): 274,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,38.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-26		MS (m/z): 292,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-27		MS (m/z): 270,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-28		MS (m/z): 292,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-29		MS (m/z): 288,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-30		MS (m/z): 288,1 (M+H) <sup>+</sup>
I-31		MS (m/z): 295,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,133
I-32		MS (m/z): 275,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,147
I-33		MS (m/z): 275,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,151
I-34		MS (m/z): 291,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,304
I-35		MS (m/z): 292,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,088

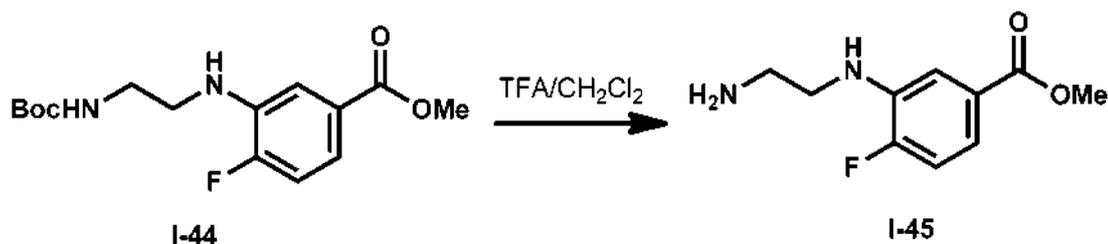
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-36		MS (m/z): 274,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,081
I-37		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 3,62 (d, J = 19,2 Hz, 4H), 3,25 (s, 1H).
I-38		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 9,76 (s a, 1H, NH), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (c ap, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (m/z): 274,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 0,239.
I-39		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>4</sub> -MeOH): δ 7,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,42.
I-40		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 9,52 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 (s a, 4H), 3,91 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,52.
I-41		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80-7,55 (m, 5H), 7,33-7,26 (m, 2H), 4,20 (s a, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,22.
I-42		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>4</sub> -MeOH): δ 9,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,10 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). MS (m/z): 275,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,02.
I-43		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 9,42 (s, 1H), 8,00 (c ap, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (s a, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). MS (m/z): 289,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,372.

## 3-((2-((terc-Butoxicarbonil)amino)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (I-44)



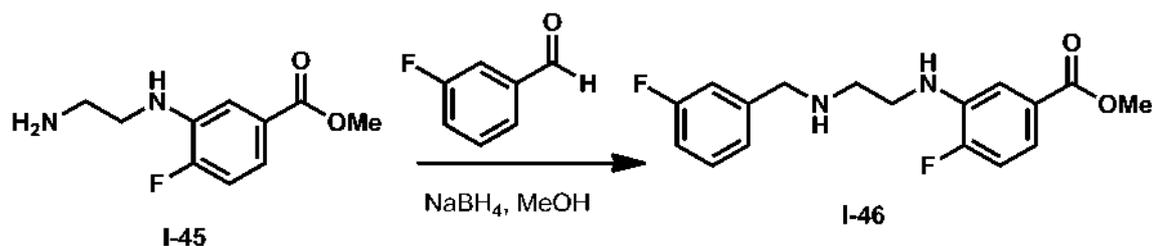
5 Se disolvieron 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (8,4 mmol) y (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (12,6 mmol) en MeOH (100 ml) y AcOH (10 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con NaCNBH<sub>3</sub> (16,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Después de retirada del disolvente (aspirador) la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat., 1x). La fase acuosa se lavó con EtOAc (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El producto (I-44) se tomó en bruto para la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,38 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,8 Hz, 11,1, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (*m/z*): 313,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 3-((2-Aminoetil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (I-45)



15 Se disolvió 3-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (1,57 g) en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró azeotrópicamente con diclorometano y el sólido de color crema (I-45) se usó directamente para la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,78 (s, 3H), 7,24 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 - 3,22 (m, 5H), 3,04 (s, 2H). MS (*m/z*): 213,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 4-Fluoro-3-((2-((3-fluorobencil)amino)etil)amino)benzoato de metilo (I-46)



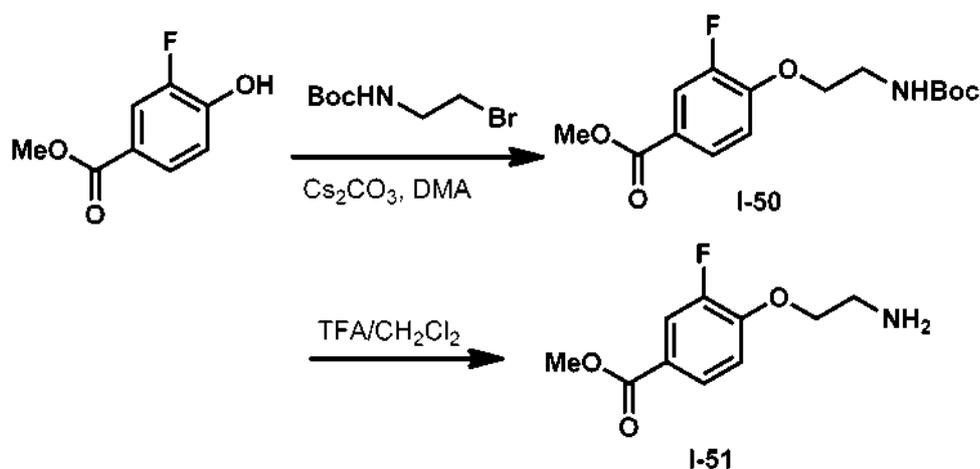
20 Una mezcla de 3-((2-aminoetil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (5,0 mmol), bicarbonato sódico (5,0 mmol) y metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-fluoro-benzaldehído (5,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió borohidruro sódico (7,4 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice 5-40% de acetato de etilo/hexanos) para dar (I-46) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,33 (td, *J* = 6,3, 8,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 4H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,20 (c, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H). MS (*m/z*): 321,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de I-46 usando los reactivos apropiados.

30

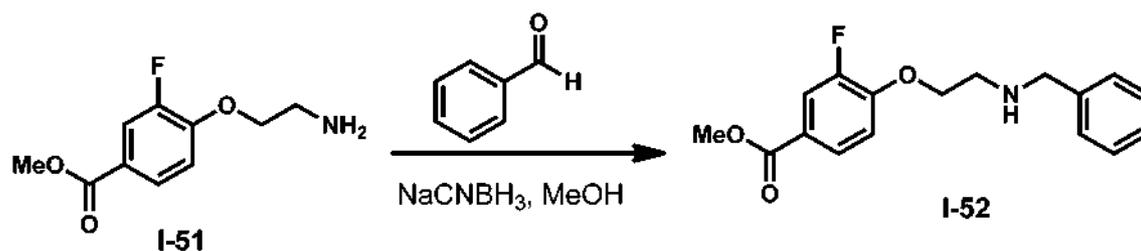
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-47		MS ( <i>m/z</i> ): 317,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,274
I-48		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,11 (1H, td, <i>J</i> = 1,1, 7,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 5H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H).
I-49		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 8,88 (s a, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,22 (m, 3H), 5,02 (s a, 1H), 4,32 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,12 (s a, 2H). MS ( <i>m/z</i> ): 303,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,71.

#### 4-(2-Aminoetoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (I-51)



- 5 A una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (17 mmol), carbonato de cesio (25 mmol) y DMF (30 ml) se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (20 mmol). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para dar **I-50** puro. **I-50** (17 mmol) se recogió en diclorometano (12 ml) y se trató con TFA (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se concentró a sequedad. El material en bruto se recogió en diclorometano y se agitó con bicarbonato sódico sólido durante 8 h para retirar cualquier TFA residual. La mezcla se filtró y el filtrado se secó para dar **I-51** en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,6, 11,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,12 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H).
- 10

#### 4-(2-(Bencilamino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (I-52)

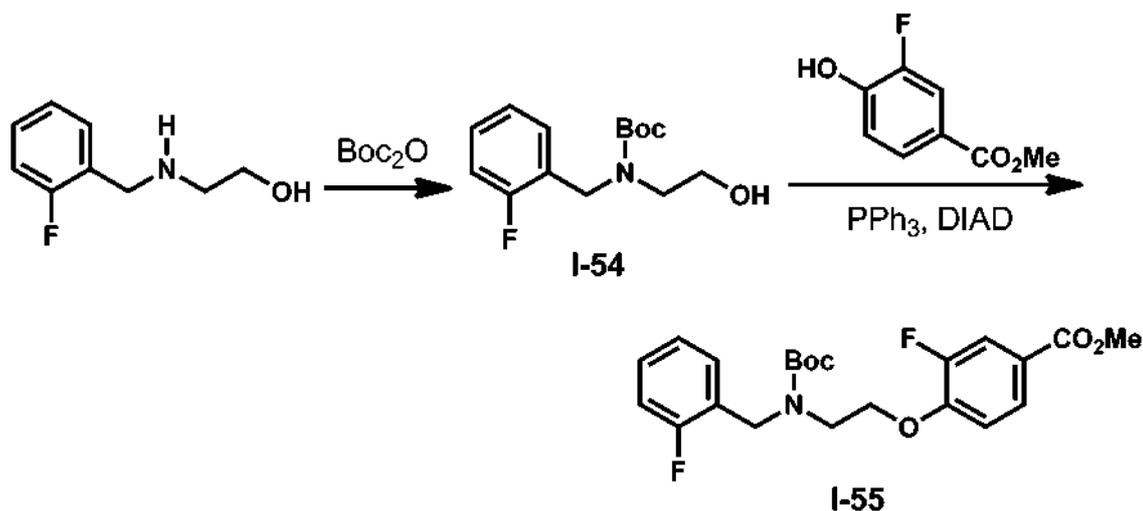


Una mezcla de 4-(2-aminoetoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-51**) (1,4 mmol) y bicarbonato sódico (1,4 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ácido acético (1,0 ml) y aldehído y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,1 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min adicionales. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **I-52**. No fue necesaria purificación adicional. MS (*m/z*): 304,1 (M+H)<sup>+</sup>.

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **I-52** usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-53</b>		MS ( <i>m/z</i> ): 322,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r.=1,31

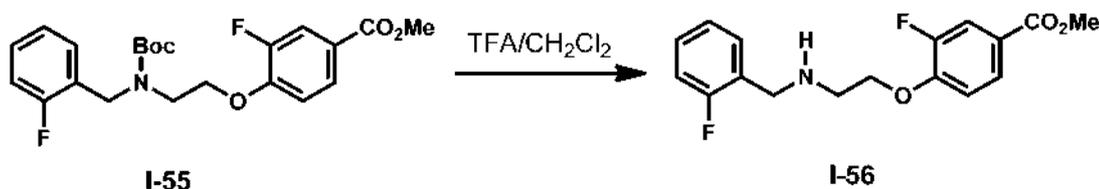
#### 4-(2-((*tert*-Butoxicarbonil)(2-fluorobencil)amino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-55**)



Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,0 mmol) a una mezcla de 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (3,0 mmol) en diclorometano (25 ml) y NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O, 9,6 ml, 9,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y diclorometano (25 ml). Tras la separación de fases, la fase acuosa se lavó con diclorometano (2x, 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (1x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron (aspirador). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-60% de EtOAc/hexanos) para dar **I-54** en forma de un aceite. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 ml, 2,1 mmol) gota a gota a una mezcla de **I-54** (1,0 mmol), 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (2,0 mmol) y PPh<sub>3</sub> (2,0 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente por sus propios medios y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (2x, 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y entonces se concentraron (aspirador). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-25% de EtOAc/hexanos) para dar una mezcla inseparable de **I-55** y 3-fluoro-4-

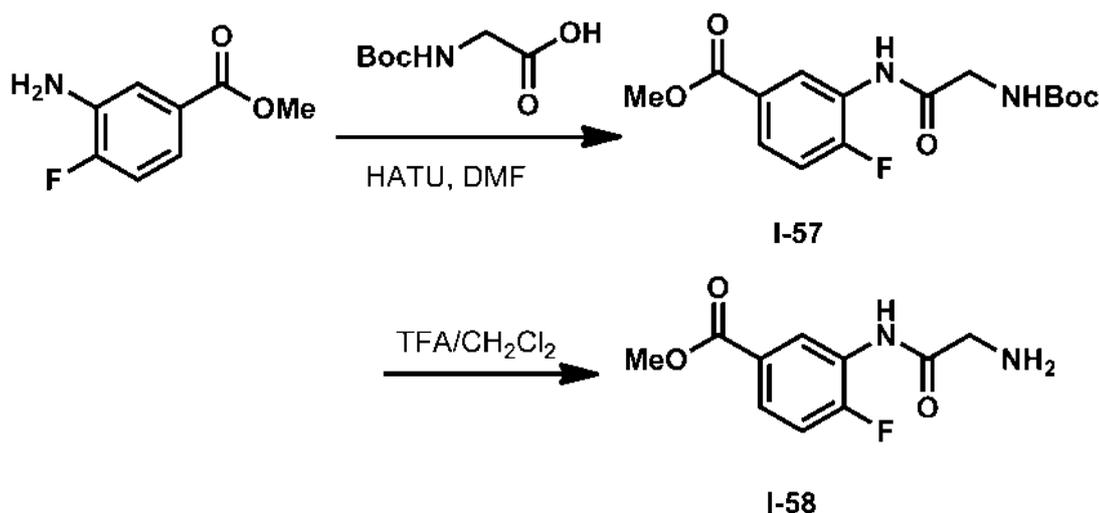
5 hidroxibenzoato de metilo. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (100 ml) y después se lavó con NaOH (x2, 1 M, 25 ml) para retirar 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo de la mezcla. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró (aspirador) para dar **I-55**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 6,86 - 6,71 (m, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 9H).

### 3-Fluoro-4-(2-((2-fluorobencil)amino)etoxi)benzoato de metilo (**I-56**)



10 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de **I-55** (0,9 mmol) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se concentró (aspirador), se diluyó con MeOH y se neutralizó haciendo pasar la mezcla a través de cartuchos de polímero de SPE-carbonato unido (6 cartuchos, unidades de 100 mg cada uno). El disolvente se retiró (aspirador) para dar **I-56**. MS (*m/z*): 322,1 (M+H)<sup>+</sup>; t.r. = 0,981.

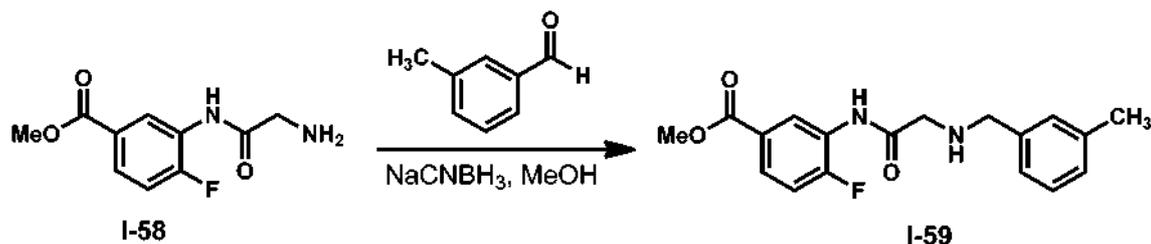
### 3-(2-Aminoacetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-58**)



15 Se añadió HATU (8,2 mmol) a una mezcla de N-Boc glicina (6,8 mmol), 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (6,2 mmol), diisopropiletilamina (3,6 ml, 20,5 mmol) y DMF (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. No fue necesaria purificación adicional. La amida en bruto (**I-57**) (9,2 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se concentró a sequedad y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar **I-58**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-MeOH) δ 8,71 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,3, 8,2Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). MS (*m/z*): 227,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

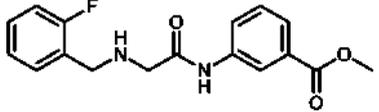
### 4-Fluoro-3-(2-((3-metilbencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-59**)



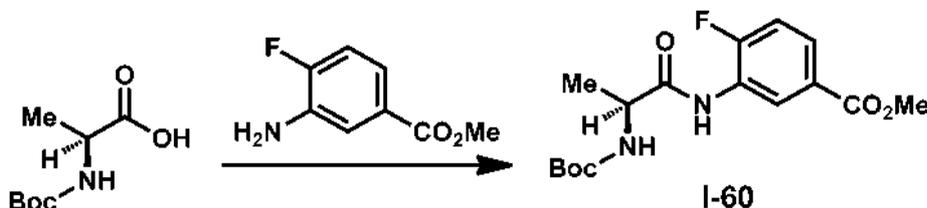
25 Una mezcla de 3-(2-aminoacetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-58**) (1,5 mmol) y bicarbonato sódico (1,5 mmol)

en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron ácido acético (1,0 ml) y 3-metilbenzaldehído y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,2 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min adicionales. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar **I-59**. MS (m/z): 331,1 (M+H)<sup>+</sup>; t.r. = 1,51.

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **I-59** usando los reactivos apropiados.

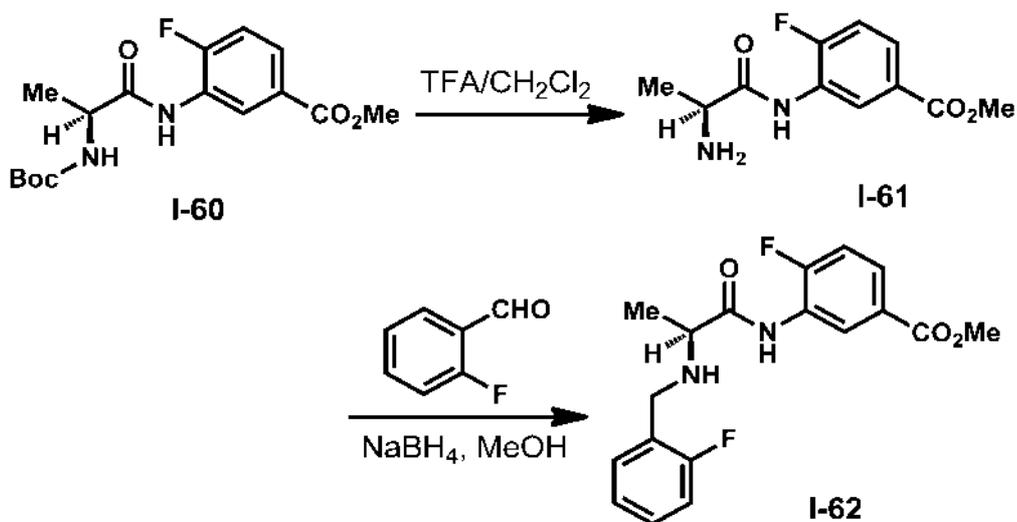
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-59A</b>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1, 1H), 7,81 (d, J = 7,8, 1H), 7,43 (t, J = 7,9, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 4,41-4,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

**(S)-3-(2-((terc-Butoxicarbonil)amino)propanamido)-4-fluorobenzoato de metilo (I-60)**



- 10 Se añadió cloroformiato de *iso*-butilo (5,3 mmol) a una solución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (5,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (5,3 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (5,3 mmol) en forma de un sólido y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente (aspirador), el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat., 50 ml), HCl (0,1 M en H<sub>2</sub>O, 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y concentraron (aspirador). El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-40% de EtOAc/hexanos) para dar **I-60**. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 - 1,43 (m, 12H).

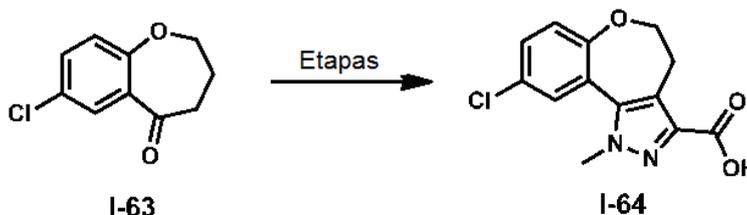
**(S)-4-Fluoro-3-(2-((2-fluorobencil)amino)propanamido)benzoato de metilo (I-62)**



- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución de **I-60** (0,9 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, el disolvente se retiró (aspirador) y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat., 25 ml). La fase acuosa se lavó con diclorometano (2x, 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron (aspirador) para dar 190 mg de **I-61** en forma de un aceite. Se añadió 2-fluorobenzaldehído (94 mg, 0,8 mmol) a una solución de **I-61** (0,8 mmol) en MeOH

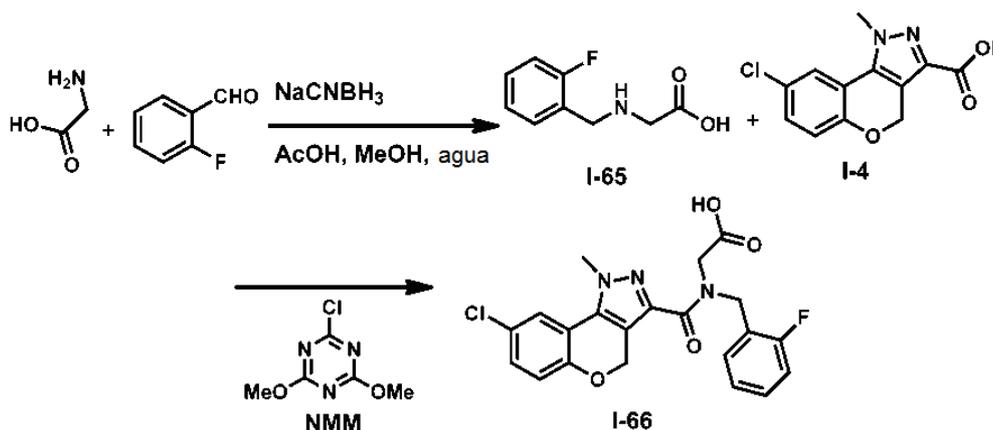
(9 ml) y AcOH (1 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con NaBH<sub>4</sub> (1,6 mmol) y se agitó durante 30 min. Después de retirada del disolvente (aspirador), la mezcla se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat., 25 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2x, 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y concentraron (aspirador). El material se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-60% de EtOAc/hexanos) para dar **I-62**. MS (*m/z*): 349,2 (M+H)<sup>+</sup>; t.r. = 1,097.

#### Ácido 1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (**I-64**)



El intermedio **I-64** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del intermedio **I-4**, partiendo de 3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (**I-63**, disponible comercialmente). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO): δ 12,77 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H). MS (*m/z*): 279,0/281,0 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r. = 1,302.

#### Ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-66**)



#### 15 Etapa 1

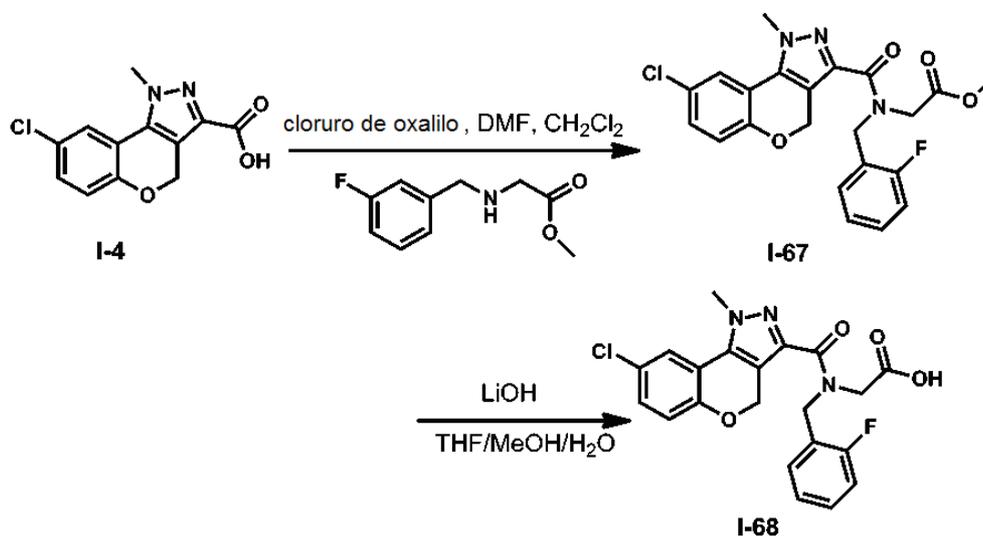
A un vaso de reacción de 20 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: glicina (10 mmol), AcOH (2 ml), MeOH (12 ml), agua (2 ml). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-fluorobenzaldehído (5,0 mmol). Después de 20 min, se añadió cianoborohidruro sódico (3,0 mmol). La reacción se agitó 10 min, tiempo en que se añadió una porción adicional de cianoborohidruro sódico (3,0 mmol). La reacción se agitó durante 10 min, se filtró, y después se purificó por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (10 a 50%, agua-ACN) y posteriormente se recristalizó en MeOH/agua 1:5 (2 ml) para formar ácido 2-((2-fluorobencil)amino)acético (**I-65**) en forma de un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,61 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (c ap, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 2H). MS (*m/z*): 184,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

A un vaso de reacción de 100 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1,5 mmol), THF (15 ml), y N-metilmorfolina (NMM) (1 ml, 6,9 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,6 mmol) y esta solución se agitó durante 40 min at 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado de color blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación rápida para asegurar que se mezclaran bien todos los sólidos. Después se añadió ácido 2-((2-fluorobencil)amino)acético (**I-65**) (2,3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (30 a 80%, agua/ACN) y posteriormente se recristalizó en MeOH/agua 1:1 (20 ml) para formar un polvo blanco (**I-66**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,05 (s a, 1H), 7,39 (t ap, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m,

1H), 7,14 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 5,44-5,40 (m, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 4,01 (s, 3H). MS ( $m/z$ ): 430,1/432,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

**Ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (I-68)**



5

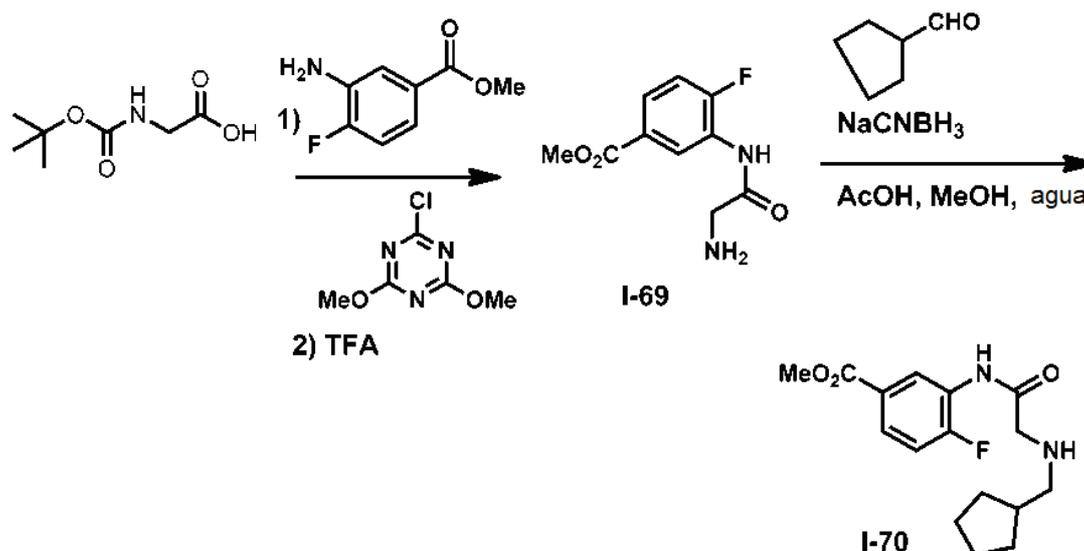
**Etapa 1**

A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMF (25  $\mu$ l) y gota a gota cloruro de oxalilo (0,78 ml, 8,9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para retirar completamente el cloruro de oxalilo). El residuo obtenido se disolvió con  $CH_2Cl_2$  (10 ml) y entonces gota a gota en una solución de 2-((3-fluorobencil)amino)acetato de metilo (1,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) en presencia de DIEA (0,56 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se cargaron 50 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  y salmuera sucesivamente, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (0-60% de EtOAc en hexanos) para dar 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (**I-67**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J = 2,3, 8,7$  Hz, 1H), 5,57 - 4,12 (m, 9H), 3,77 - 3,74 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 444,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20 **Etapa 2**

Se disolvió 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetato de metilo (**I-67**) (1,6 mmol) en THF/MeOH/ $H_2O$  (3:2:1, 10 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (0,408 g, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 2,0. El sólido se recogió y secó para producir ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-68**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12,73 (s, 1H), 7,71 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,41 - 4,10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 430,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**3-(2-((Ciclopentilmetil)amino)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (I-70)**



### Etapa 1

A un vaso de reacción de 40 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (1,0 mmol), THF (4,0 ml), *N*-metilmorfolina (aproximadamente 0,2 ml, 2,0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,0 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado de color blanco. El precipitado se agitó físicamente para asegurar que todos los sólidos se agitaran bien. Después se añadió 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (1,3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó vertiéndose en agua (se agitó rápidamente, 25 ml). Se recogió un sólido blanco y se trató con diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml), y se calentó a 34 °C durante aproximadamente 1 h hasta que se completó la retirada del grupo Boc (por monitorización de LCMS). El material se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía de fase inversa (10 a 40 % de agua/ACN) para dar I-69. Las fracciones deseadas se pasaron después a través de cartuchos de base libre de intercambio iónico de polímero unido para retirar cualquier TFA residual (usando producto StratoSpheres, SPE PL HCO<sub>3</sub> MP SPE 0,9 mmol carga nominal x 2 unidades). El eluyente de movilización fue MeOH (10 ml de volumen de lavado total). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-MeOH): δ 8,71 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,3, 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). MS (m/z): 227,1 (M+H)<sup>+</sup>.

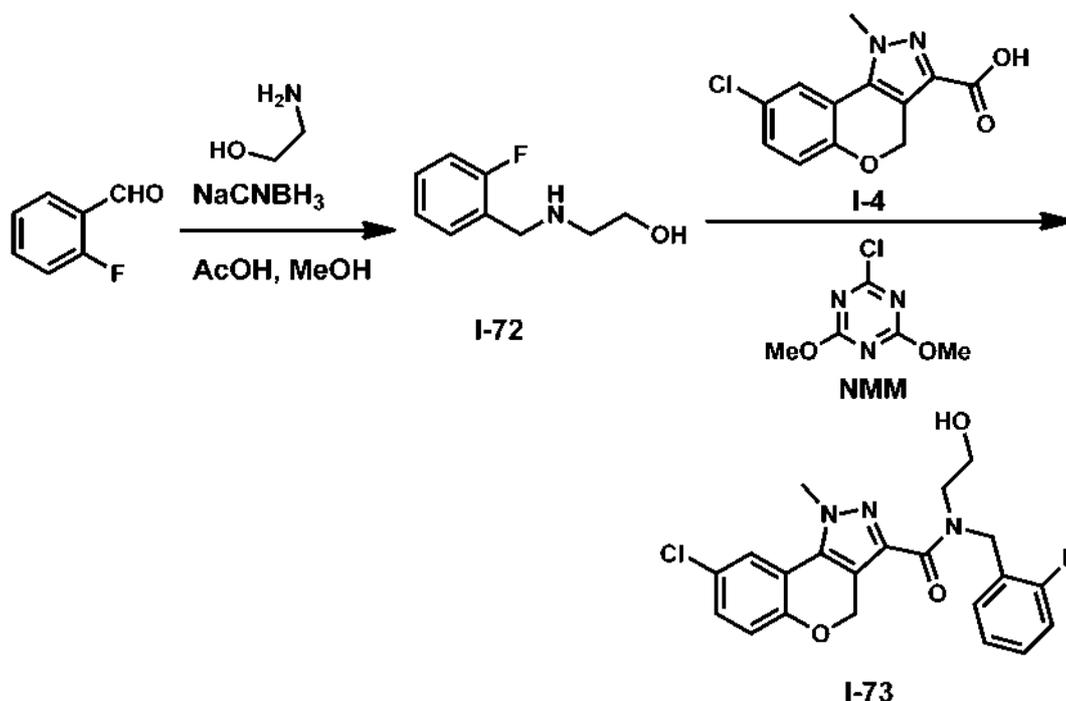
### Etapa 2

A un vaso de reacción de 20 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: 3-(2-aminoacetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (I-69) (0,63 mmol), AcOH (1 ml), MeOH (4 ml) y ciclopentanocarbaldehído (1 mmol). Después de 30 min, se añadió cianoborohidruro sódico (0,80 mmol). La reacción se agitó 10 min, momento en el que se añadió una porción adicional de cianoborohidruro sódico (0,40 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, se filtró, y después se purificó por cromatografía en fase inversa modificada con TFA (0,05%) (20 a 60%, agua-ACN) y posteriormente se retiró TFA residual usando un cartucho de intercambio iónico de polímero unido (SPE PL HCO<sub>3</sub> MP SPE 0,9 mmol carga nominal x 1 unidades y 8 ml de MeOH como eluyente de movilización) para dar la amina (I-70) como sólido vítreo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-MeOH): δ 8,80 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (d ap, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H). MS (m/z): 309,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de I-70 usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
I-71		MS (m/z): 291,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r.= 1,238

**8-cloro-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxietil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (I-73)**



**Etapa 1**

- 5 A un vaso de reacción de 250 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: etanolamina (40,0 mmol), AcOH (8 ml), MeOH (60 ml), y 2-fluorobenzaldehído (20,0 mmol). Después de 30 min, se añadió cianoborohidruro sódico (20,0 mmol) en porciones durante 30 min. La reacción se agitó 1 h, y después se concentró parcialmente (al vacío) antes de purificación directa por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (5 a 15%, agua-ACN) para formar tras secado 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (**I-72**) como un semisólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-MeOH): δ 7,61 (dt, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,21 (t ap, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (t ap, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,87 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H). MS (m/z): 170,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2**

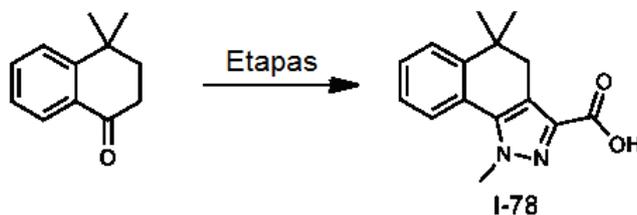
- 15 A un vaso de reacción de 100 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (2,0 mmol, THF (10 ml) y N-metilmorfolina (0,72 ml, 5,0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,2 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado de color blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación rápida para asegurar que se mezclaran bien todos los sólidos. Después se añadió 2-((2-fluorobencil)amino)etanol (**I-72**) (2,4 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min at 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (30 a 80%, agua/ACN) y posteriormente se recrystalizó en Me-OH/agua 1:3 (10 ml) para formar un polvo blanco (**I-73**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,38-7,28(m, 5H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 3H),

4,80-4,75 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,93 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H) 3,63 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,55 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,41 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 416,1/418,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-73** usando los reactivos apropiados.

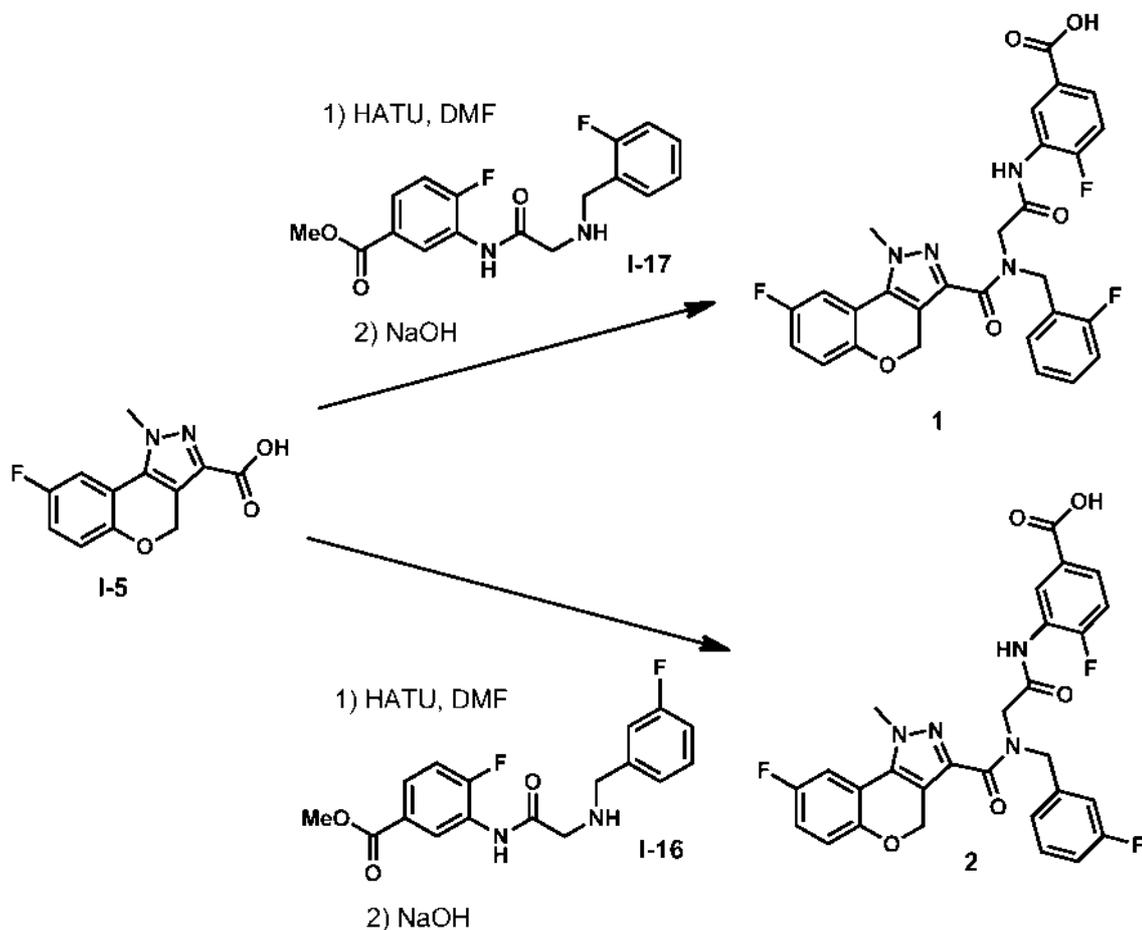
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
<b>I-74</b>		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 7,78-7,75 (m, 2H), 7,30-7,16 (m, 5H), 5,40-5,35 (m, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (t ap, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,34 (t ap, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 398,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .
<b>I-75</b>		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 7,73-7,70 (m, 2H), 7,36-7,00 (m, 5H), 5,35-5,30 (m, 2H), 4,78 (s a, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,88 (t ap, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 400,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .
<b>I-76</b>		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 7,75-7,69 (m, 2H), 7,46-6,92(m, 6H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,73 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88-3,24 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 382,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .
<b>I-77</b>		MS ( $m/z$ ): 390,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,289

5 **Ácido 1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxílico (I-78)**



El intermedio **I-78** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del intermedio **I-4**, partiendo de 4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. MS ( $m/z$ ): 257,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1



**Ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (Compuesto 1)**

5 **Etapa 1**

A una solución de 4-fluoro-3-(2-((2-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-17**) (8,2 mmol) y HATU (8,2 mmol) en DMF (30 ml), se añadieron diisopropiletilamina (30 mmol) y ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (7,4 mmol) para dar una solución amarillenta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo 300 ml resultando un precipitado que se recogió por filtración al vacío. El sólido se redisolvió después en EtOAc (600 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, agua, salmuera, se secó y concentró. El sólido se purificó por trituración en MeOH caliente. El sólido resultante se filtró y secó. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 10,14 (m, 1H), 8,79 - 8,46 (m, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 5,38 (m, 3H), 4,82 (d, J = 41,7 Hz, 3H), 4,35 - 4,03 (m, 3H), 3,85 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.

15 **Etapa 2**

El éster resultante (5 mmol) se disolvió en THF-MeOH 4:1 (100 ml) y se trató con KOH 1N (20 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 2 h resultando una solución transparente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales hasta que se completó la reacción según se indica mediante LCMS. El disolvente orgánico se retiró al vacío resultando una suspensión blanca. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml) y el pH se ajustó a ~5 con AcOH. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante 24 h. El producto ácido carboxílico se purificó adicionalmente por agitación en solución 8:2 de MeOH-agua (200 ml) a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración al vacío para dar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO): δ 10,06-10,01 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,40-5,37 (m, 3H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,24-4,12 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,1 (M+H)<sup>+</sup>.

En una realización, se añadió una solución de L-arginina (0,82 mmol) en agua desionizada (6 ml) a una suspensión de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (0,82 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla transparente se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y después se concentró para dar un residuo semisólido blanco. El residuo se recogió en acetoniitrilo anhidro (25 ml) y la suspensión blanca se concentró lentamente a presión reducida. Este proceso se repitió varias veces (5x) para dar sal de L-arginina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. Punto de fusión (157 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,88 - 9,77 (m, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 1H), 8,03 - 7,68 (m, 5H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 7,15 (m, 6H), 5,43 - 5,35 (m, 2H), 4,86 - 4,72 (m, 3H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 4H).

En otra realización, se calentó una suspensión de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (0,84 mmol) en MeOH (20 ml) a 70 °C. Se añadió gota a gota una solución 1N de NaOH (0,84 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de retirar el disolvente a presión reducida. El material en bruto se trituró con MeOH y se cristalizó por suspensión en acetoniitrilo (5 ml) para dar sal sódica de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. Punto de fusión (161 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,86 - 9,60 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,04 (m, 5H), 5,42 - 5,37 (m, 2H), 4,84 - 4,74 (m, 3H), 4,20 - 4,12 (m, 4H).

**Ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (Compuesto 2)**

Se preparó ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico siguiendo los procedimientos para el Compuesto 1. Punto de fusión (246 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 10,14 - 10,04 (m, 1H), 8,71 - 8,58 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,02 (m, 5H), 5,42 - 5,32 (m, 2H), 4,84 - 4,72 (m, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z) (M+H)<sup>+</sup>, 551,3. Anal. Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·0,15 CH<sub>4</sub>O: C, 61,09; H, 3,85; N, 10,18. Encontrado: C, 60,97; H, 4,02; N, 10,16.

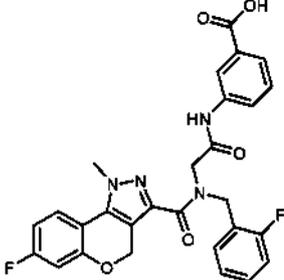
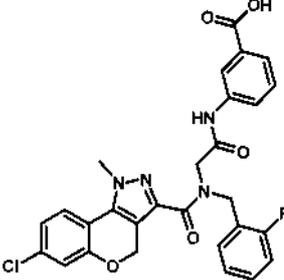
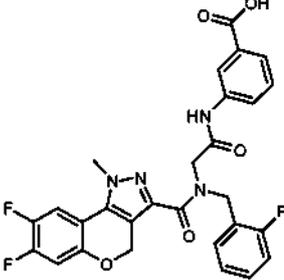
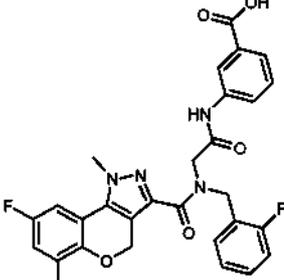
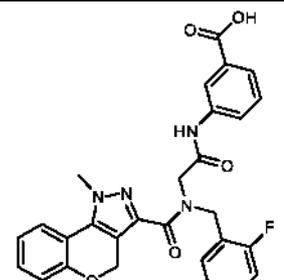
Se añadieron metanol (500 ml) y diclorometano (500 ml) a una mezcla de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (22 mmol) y 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS; 22 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío, y se añadió diclorometano (500 ml) al sólido y se concentró (repetido 2x). El sólido se suspendió en 100 ml de diclorometano y se recogió por filtración al vacío para dar sal de TRIS de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. Punto de fusión (125 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10,01 - 9,65 (m, 1H), 8,59 - 8,30 (m, 1H), 7,76 - 6,95 (m, 10H), 5,53 - 4,00 (m, 9H), 3,58 - 3,10 (m, 10H). Anal. Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·1H<sub>2</sub>O: C, 55,73; H, 4,97; N, 10,16. Encontrado: C, 55,74; H, 4,99; N, 10,12.

En una realización, se añadió una solución de L-arginina (0,73 mmol) en agua desionizada (5,8 ml) a una suspensión de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (0,73 mmol) en metanol (70 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. Se añadió una mezcla 2: 1 de acetoniitrilo y metanol (20 ml) al sólido y se concentró (repetido 2x). El sólido se cristalizó por suspensión del residuo sólido en una mezcla 2:1 de acetoniitrilo y metanol (5 ml) y agitando la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h para dar sal de L-arginina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico como un precipitado de color blanco. Punto de fusión (206 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,88 - 9,78 (m, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,08 - 7,82 (m, 5H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,04 (m, 6H), 5,43 - 5,30 (m, 3H), 4,81 - 4,70 (m, 3H), 4,14 (s, 4H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 1,78 - 1,52 (m, 4H).

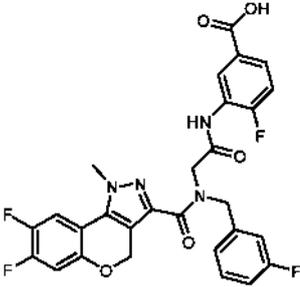
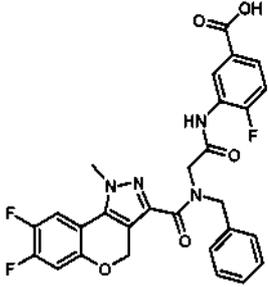
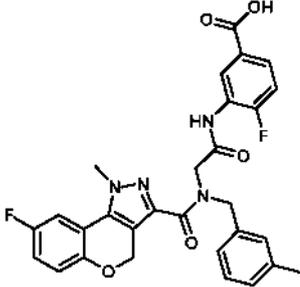
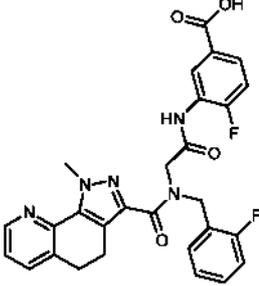
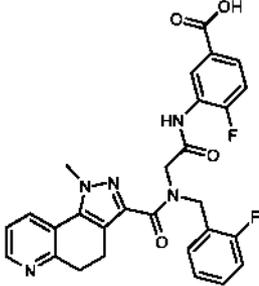
En otra realización, se añadió una solución de L-lisina (0,20 mmol) en agua desionizada (3 ml) a una suspensión caliente de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (0,20 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se cristalizó por suspensión del residuo sólido en acetoniitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales para dar sal de L-lisina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico como un precipitado de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,86 - 9,77 (m, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,02 (m, 7H), 5,43 - 5,36 (m, 2H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 3H), 4,19 - 4,11 (m, 4H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 1,77 - 1,31 (m, 7H); algunos picos caen bajo picos de disolvente.

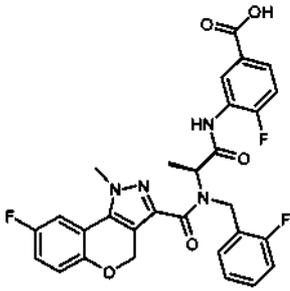
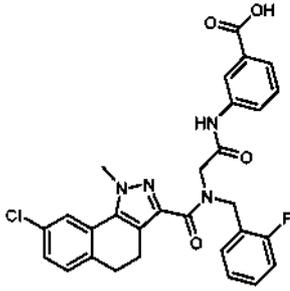
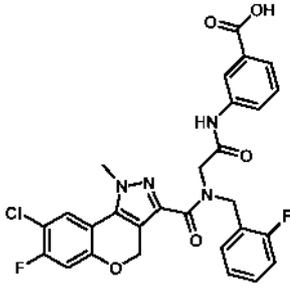
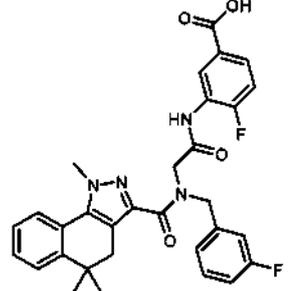
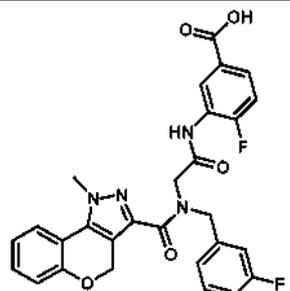
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
3		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,03 (s, 1H), 8,72 - 8,39 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 2H), 7,48 - 6,86 (m, 7H), 5,54 - 5,19 (m, 3H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 4,22 - 4,03 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2/565,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
4		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,06 - 9,86 (m, 1H), 8,60 - 8,45 (m, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 6,92 (m, 8H), 5,48 - 5,22 (m, 3H), 4,77 - 4,66 (m, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 (M+H) <sup>+</sup> .
5		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,31 - 10,18 (m, 1H), 8,28 - 8,16 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,31 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 5,48 - 5,25 (m, 3H), 4,88 - 4,70 (m, 2H), 4,21 - 4,00 (m, 4H), 2,34 - 2,25 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 (M+H) <sup>+</sup> .
6		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,31 - 10,21 (m, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,29 (m, 3H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 5,47 - 5,35 (m, 3H), 4,88 - 4,71 (m, 3H), 4,21 - 4,02 (m, 4H), 2,25 - 2,14 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 (M+H) <sup>+</sup> .
7		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,31 - 10,19 (m, J = 6,6 Hz, 1H), 8,26 - 8,16 (m, J = 9,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, J = 2,9, 5,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 7,01 (m, 4H), 5,46 - 5,33 (m, J = 11,7 Hz, 3H), 4,85 - 4,73 (m, J = 26,4 Hz, 2H), 4,20 - 4,04 (m, J = 10,6 Hz, 22,1, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,1 (M+H) <sup>+</sup> .

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
8		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,32 - 10,21 (m, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 15,0, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 5,49 - 5,38 (m, 3H), 4,88 - 4,69 (m, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,2 (M+H) <sup>+</sup> .
9		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,31 - 10,20 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 3H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 7,08 (m, 4H), 5,48 - 5,38 (m, 3H), 4,85 - 4,72 (m, 2H), 4,19 - 4,02 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549,1 (M+H) <sup>+</sup> .
10		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,30 - 10,20 (m, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 5,45 - 5,38 (m, 3H), 4,85 - 4,72 (m, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,1 (M+H) <sup>+</sup> .
11		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,29 - 10,21 (m, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 5,49 - 5,38 (m, 3H), 4,87 - 4,73 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,2 (M+H) <sup>+</sup> .
12		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,32 - 10,19 (m, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 1H), 7,83 - 7,57 (m, 3H), 7,48 - 7,16 (m, 6H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 5,47 - 5,35 (m, 3H), 4,86 - 4,72 (m, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 515,1 (M+H) <sup>+</sup> .

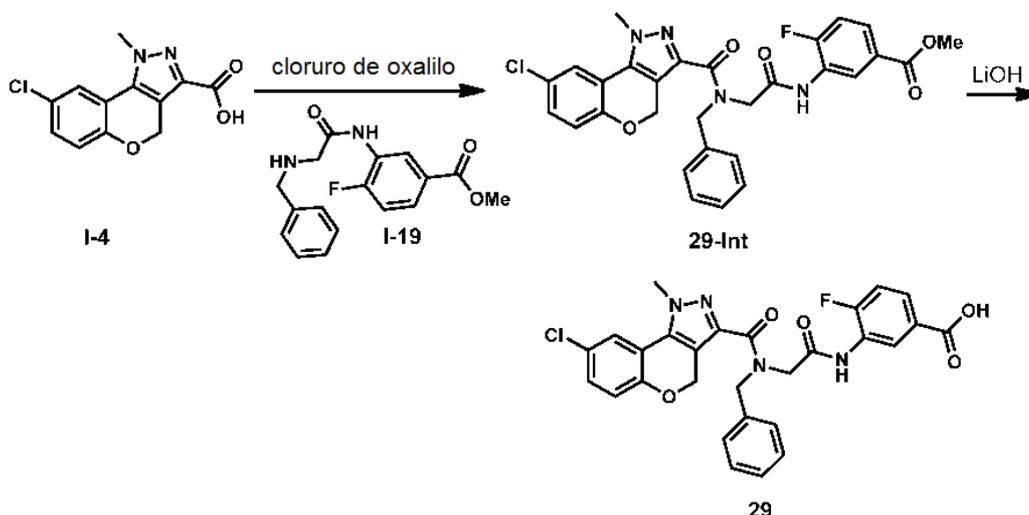
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
13		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,23 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 3H), 4,84 - 4,72 (m, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 4H), 2,32 - 2,25 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2 (M+H) <sup>+</sup> .
14		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,29 - 10,19 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 5,45 - 5,38 (m, 3H), 4,84 - 4,72 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 2,21 - 2,14 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2 (M+H) <sup>+</sup> .
15		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,31 - 10,21 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 3H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 5,53 - 5,38 (m, 3H), 4,86 - 4,69 (m, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 567,1 (M+H) <sup>+</sup> .
16		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,13 - 10,00 (m, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,15 (m, 6H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 5,44 - 5,32 (m, 3H), 4,91 - 4,73 (m, 2H), 4,27 - 4,06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,2 (M+H) <sup>+</sup> .
17		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,13 - 9,97 (m, 1H), 8,65 - 8,49 (m, 1H), 7,86 - 7,67 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 5,44 - 5,36 (m, 3H), 4,87 - 4,73 (m, 2H), 4,27 - 4,07 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 569,2 (M+H) <sup>+</sup> .

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
18		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,11 - 9,98 (m, 1H), 8,69 - 8,47 (m, 1H), 7,87 - 7,65 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,06 (m, 4H), 5,49 - 5,29 (m, 3H), 4,83 - 4,70 (m, 2H), 4,22 - 4,05 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 569,2 (M+H) <sup>+</sup> .
19		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,09 - 9,96 (m, 1H), 8,67 - 8,52 (m, 1H), 7,87 - 7,65 (m, 2H), 7,43 - 7,16 (m, 7H), 5,49 - 5,29 (m, 3H), 4,79 - 4,69 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,2 (M+H) <sup>+</sup> .
20		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,08 - 9,94 (m, 1H), 8,66 - 8,53 (m, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 5H), 5,43 - 5,26 (m, 3H), 4,79 - 4,66 (m, 2H), 4,19 - 4,05 (m, 4H), 2,31 - 2,27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 547,1 (M+H) <sup>+</sup> .
21		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,03 (s, 1H), 8,66 - 8,42 (m, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,52 - 7,14 (m, 6H), 5,25 - 5,13 (m, 1H), 4,82 - 4,66 (m, 2H), 4,29 - 4,20 (m, 4H), 3,01 - 2,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 532,2 (M+H) <sup>+</sup> .
22		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,07 - 9,97 (m, 1H), 8,67 - 8,51 (m, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 2H), 4,28 - 4,05 (m, 4H), 3,06 - 2,84 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 532,2 (M+H) <sup>+</sup> .

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
23		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,26 - 9,80 (m, 1H), 8,48 - 8,31 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,02 (m, 6H), 6,02 - 5,86 (m, 1H), 5,59 - 4,97 (m, 3H), 4,94 - 4,59 (m, 1H), 4,33 - 3,95 (m, 3H), 1,54 - 1,30 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 565,2 (M+H) <sup>+</sup> .
24		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,42 - 10,12 (m, 1H), 8,37 - 8,08 (m, 1H), 7,90 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 5H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 5,32 - 5,18 (m, 1H), 4,90 - 4,62 (m, 2H), 4,27 - 3,91 (m, 4H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
25		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,29 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 5,63 - 5,20 (m, 3H), 4,79 (m, 2H), 4,15 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
26		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 10,15 - 9,81 (m, 1H), 8,77 - 8,50 (m, 1H), 8,07 - 6,95 (m, 10H), 5,34 - 5,00 (m, 1H), 4,90 - 4,47 (m, 2H), 4,12 (s, 4H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 1,21 (s, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 559,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,781
27		MS (m/z): 533,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. = 1,678

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
28		RMN (400 MHz, DMSO): $\delta$ 12,23 (s a, 1H), 10,01-9,98 (m, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 7,80 - 7,10 (m, 8H), 7,02 (d ap, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 3H), 4,13 (s a ap, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 567,1/569,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

## Ejemplo 2

**Ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico (Compuesto 29)**5 **Etapa 1**

A una suspensión de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0,20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMF (2,5  $\mu\text{l}$ ) y gota a gota cloruro de oxalilo (0,60 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para retirar completamente el cloruro de oxalilo). El residuo obtenido se disolvió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) y después gota a gota en una solución de 3-(2-(bencilamino)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-19**) (0,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) en presencia de DIEA (0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se cargaron 50 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera sucesivamente, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (0-60% de EtOAc en hexanos) para dar 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**29-Int**). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,94 (s, 1H), 9,10 - 8,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 - 7,30 (m, 6H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 5,64 - 4,45 (m, 5H), 4,36 - 4,06 (m, 4H), 3,95 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 563,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20 **Etapa 2**

se disolvió 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**29-Int**) (0,14 mmol) en THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:2:1, 5,0 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y se acidificó a pH = 3,0 mediante la adición de HCl 3N. El sólido se recogió y secó para dar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-

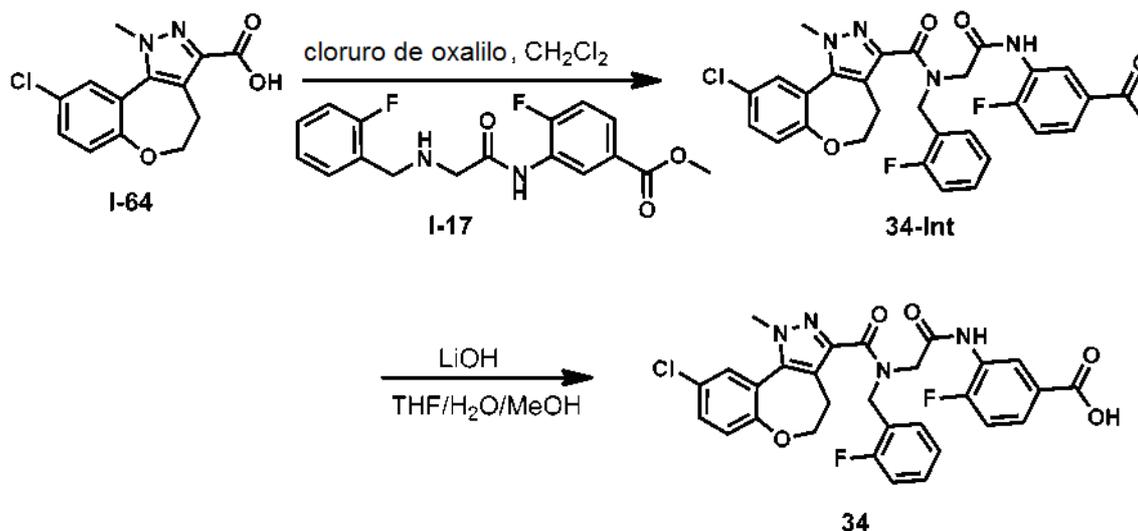
fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO): δ 10,11 - 9,96 (m, 1H), 8,67 - 8,53 (m, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 7H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 5,48 - 4,10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
30		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 10,17 - 10,01 (m, 1H), 8,64 - 8,49 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,43 - 4,12 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2 (M+H) <sup>+</sup> .
31		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 10,26 - 10,18 (m, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 6H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 5,49 - 4,04 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 531,1 (M+H) <sup>+</sup> .
32		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 10,10 - 9,98 (m, 1H), 8,67 - 8,53 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 5H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 5,47 - 4,05 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,1 (M+H) <sup>+</sup> .
33		RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 10,11 - 9,97 (m, 1H), 8,68 - 8,52 (m, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 5H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 5,46 - 4,09 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 515,1 (M+H) <sup>+</sup> .

## 5 Ejemplo 2A

**Ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico (Compuesto 34)**



### Etapa 1

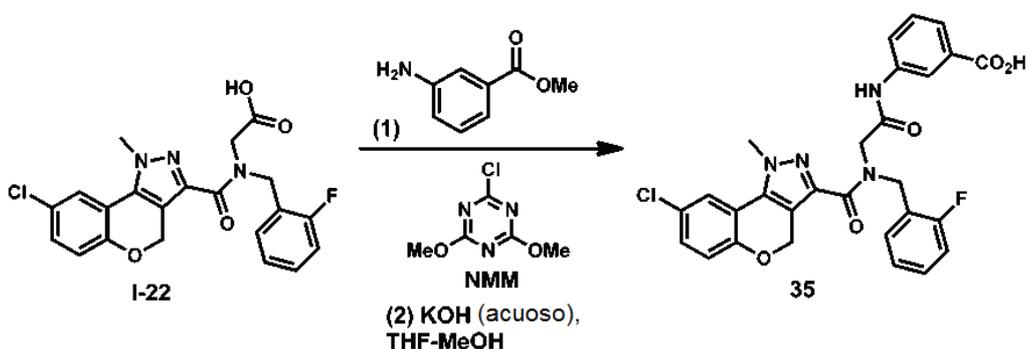
5 A una suspensión de ácido 9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (1,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMF (25  $\mu\text{l}$ ) y gota a gota cloruro de oxalilo (8,9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío a sequedad completamente. El residuo obtenido se disolvió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y después gota a gota en una solución de 4-fluoro-3-((2-(2-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-17**) (1,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) en presencia de DIEA (3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se cargó con 50 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera sucesivamente, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (0-60% de EtOAc en hexanos) para dar N-(2-((5-acetil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 3H), 5,28 - 4,79 (m, 2H), 4,38 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 4,05 - 3,94 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H). MS (m/z): 595,1 (M+H) $^+$ .

### Etapa 2

20 Se disolvió N-(2-((5-acetil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (1,6 mmol) en THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3: 2: 1, 10 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 3,0. El sólido se recogió y secó para producir ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO):  $\delta$  10,03 (s, 1H), 8,69 - 8,48 (m, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 2H), 7,52 - 7,30 (m, 4H), 7,28 - 7,12 (m, 3H), 5,18 - 4,20 (m, 6H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,11 - 2,93 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 581,1 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 3

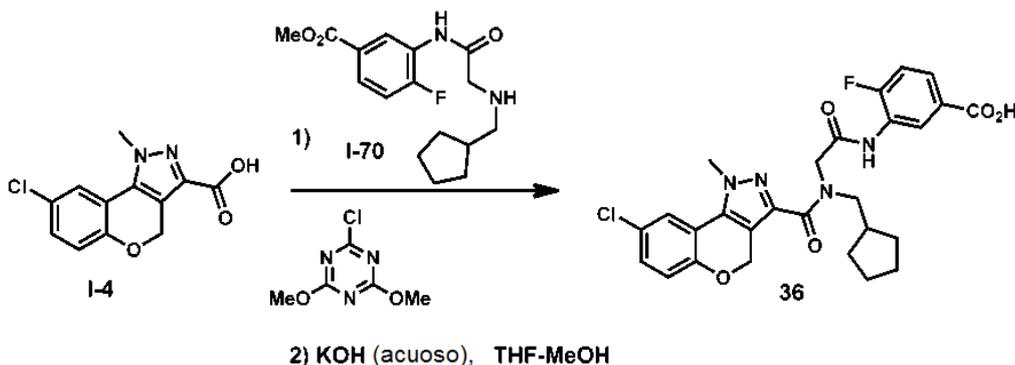
25 **Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (Compuesto 35)**



A un vaso de reacción de 40 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-22**) (0,10 mmol), THF (2 ml), y N-metilmorfolina (1,4 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,20 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado de color blanco. El precipitado se agitó físicamente para asegurar que todos los sólidos se agitaran bien. Después se añadió 3-aminobenzoato de metilo (0,30 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó directamente por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (30 a 80%, ACN/agua). El éster intermedio se usó sin purificación adicional y se disolvió en 2 ml de MeOH, 2 ml de THF, y se trató con 1 ml de solución acuosa 1 N de KOH (1,0 mmol). Después de calentar la solución homogénea a 60 °C durante 30 min la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con AcOH (17 N, aproximadamente 0,06 ml) a aproximadamente pH-6. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se aclaró con 2 x 5 ml de agua, y la fracción de acetato de etilo se concentró parcialmente para dar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,91 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,85 - 7,62 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 4H), 7,20 (c ap, J = 7,5 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 5,39-5,35 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 5H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549,2/551,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

#### Ejemplo 4

**Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico (Compuesto 36)**

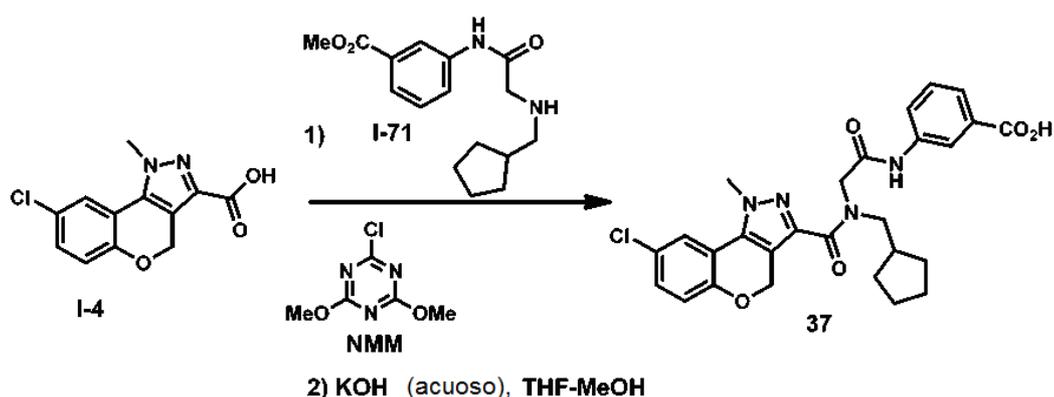


A un vaso de reacción de 40 ml se añadieron reactivos en el siguiente orden: ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0,10 mmol, THF (3 ml) y N-metilmorfolina (1,0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Después se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,11 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado de color blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación rápida para asegurar que se mezclaran bien todos los sólidos. Después se añadió 3-(2-((ciclopentilmetil)amino)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-70**) (0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó por cromatografía en fase inversa modificada con ácido acético (0,05%) (30 a 80%, agua/ACN). El éster intermedio se usó sin manipulación adicional y se disolvió en 2 ml de MeOH, 2 ml de THF, y se trató con 1 ml de solución acuosa 1 N de KOH (1,0 mmol). Después de calentar la solución homogénea a 60 °C durante 30 min la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con AcOH (17 N, aprox. 0,06 ml) a aproximadamente pH = 6. La reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 5 ml de agua, y la fracción de acetato de etilo se concentró parcialmente para dar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 10,06-10,01 (m, 1H), 8,46-8,40 (m, 1 H), 7,82-

7,78 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,24-3,90 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 6H), 1,09-1,02 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 541,2 /542,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

### Ejemplo 5

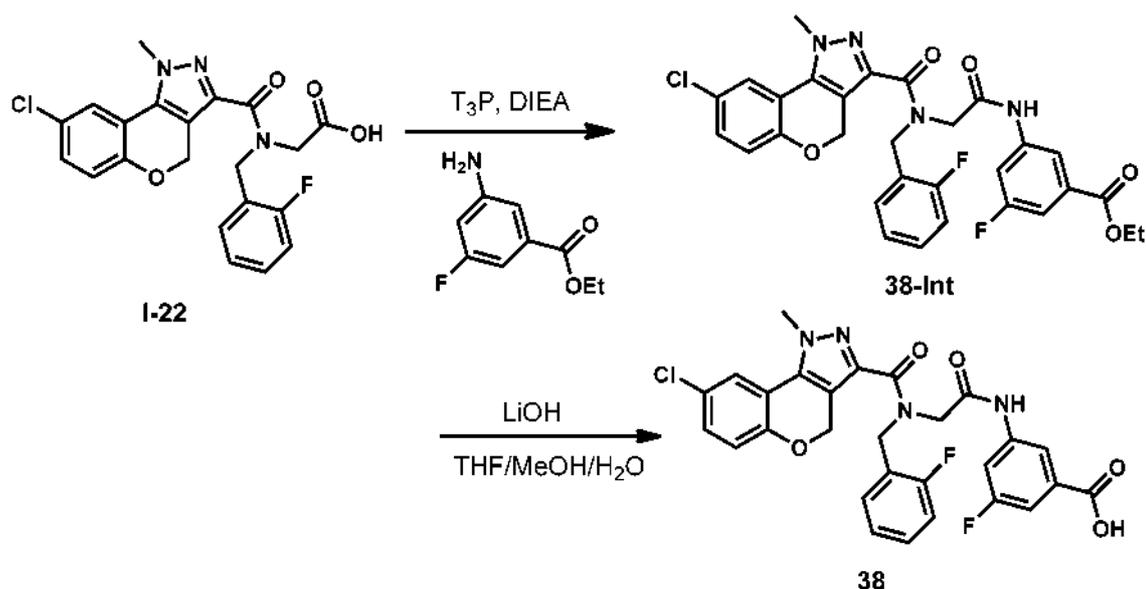
#### 5 Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (Compuesto 37)



Se preparó ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 4**, excepto por la sustitución de 3-(2-((ciclopentilmetil)amino)acetamido)benzoato de metilo (**I-71**) en lugar de 3-(2-((ciclopentilmetil)amino)acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-70**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,66 (s a, 1H), 10,18-10,14 (m, 1H), 8,23 (d ap, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 7,89-7,12 (m, 5 H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 4,72 (s a, 2H), 4,43 (s a, 1H), 4,14-4,00 (m, 3H), 1,99-0,96 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 523,2 /525,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

### 15 Ejemplo 6

#### Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoico (Compuesto 38)



#### Etapa 1

20 A una mezcla de ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-22**) (0,032 mmol), DIEA (0,16 mmol) y 3-amino-5-fluorobenzoato de etilo (0,05 mmol) en EtOAc (0,5 ml) se añadió T<sub>3</sub>P (50% en peso en EtOAc, 0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La purificación por HPLC

produjo 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoato de etilo (38-Int). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,38 - 8,71 (m, 1H), 7,95 - 7,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (td,  $J = 1,1, 7,5$  Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,08 - 4,81 (m, 1H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 4,40 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). MS ( $m/z$ ): 595,1 (M+H) $^+$ .

5

### Etapa 2

Se disolvió 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoato de etilo (38-Int) (8 mg, 0,0134 mmol) en THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:2:1, 5,0 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y se acidificó a pH = 3,0 mediante la adición de HCl 3N para dar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoico en forma de un sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO):  $\delta$  10,59 - 10,47 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 5,51 - 4,13 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS ( $m/z$ ): 567,0 (M+H) $^+$ .

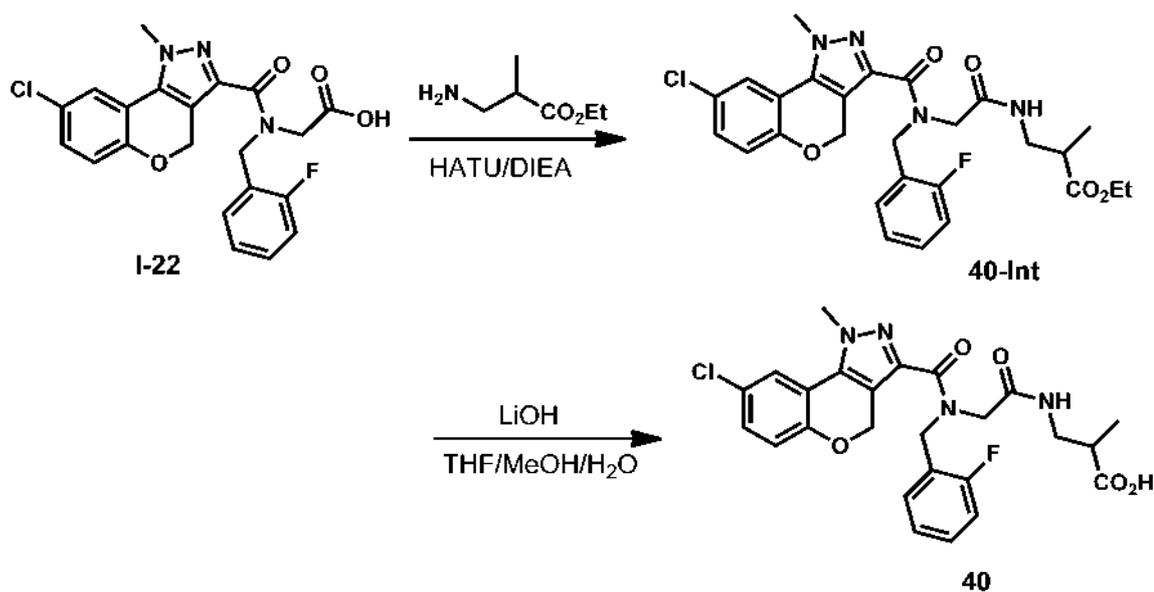
10

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 6** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
39		MS ( $m/z$ ): 563,1 (M+H) $^+$ ; t.r. = 1,886

### Ejemplo 7

#### Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoico (Compuesto 40)



20

**Etapa 1**

A una mezcla de ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-22**) (0,15 mmol), DIEA (0,45 mmol) y HATU (0,18 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-amino-2-metilpropanoato de etilo (0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, la reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (20 ml, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (0-80% de EtOAc en hexanos) para producir 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoato de etilo (**40-Int**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,14 (dt, *J* = 3,8, 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,60 - 4,74 (m, 5H), 4,25 - 3,89 (m, 6H), 3,62 - 3,39 (m, 1H), 3,40 - 3,24 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 543,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2**

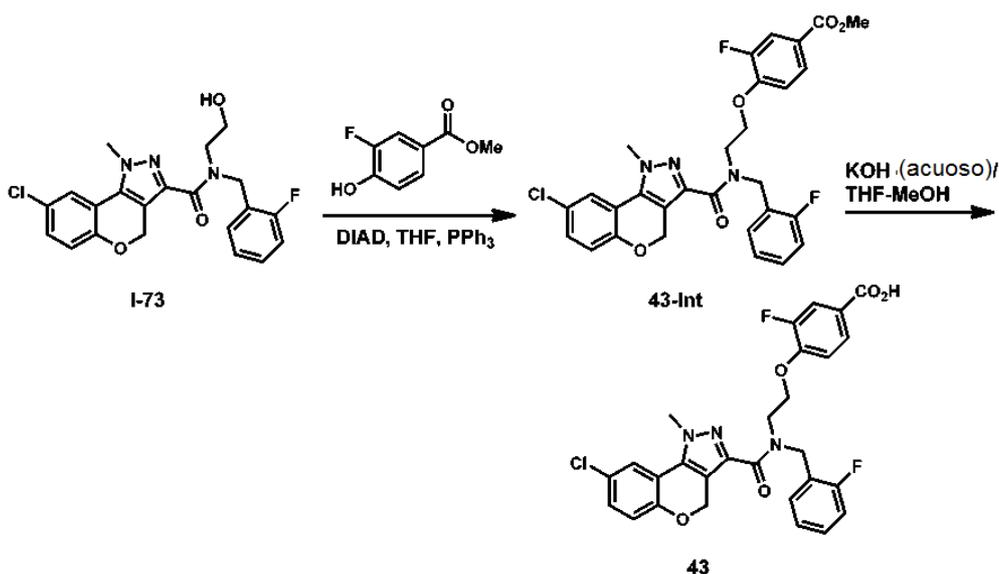
Se disolvió 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoato de etilo (**40-Int**) (0,125 mmol) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2:1, 5,0 ml) y seguido de la adición de monohidrato de LiOH (0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío después se añadió agua (5 ml) y se acidificó a pH = 3,0 mediante la adición de HCl 3N para dar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,26 (s, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,43 - 3,89 (m, 9H), 3,32 - 3,06 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 515,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 7** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
41		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,35 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 6,80 (m, 2H), 5,45 - 3,93 (m, 9H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ): 529,1 (M+H) <sup>+</sup> .
42		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,42 - 5,26 (m, 3H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 4,19 - 3,89 (m, 4H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 1,03 - 0,73 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ): 527,3 (M+H) <sup>+</sup> .

**Ejemplo 8**

25 **Ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico (Compuesto 43)**



### Etapa 1

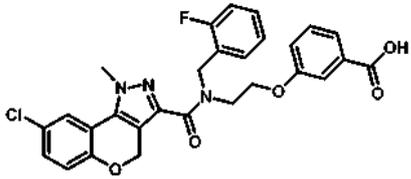
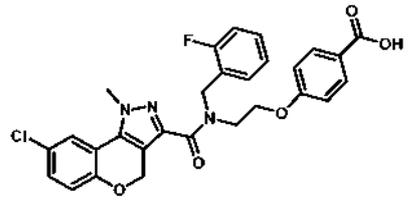
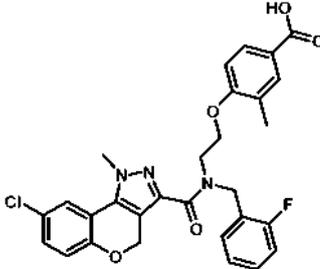
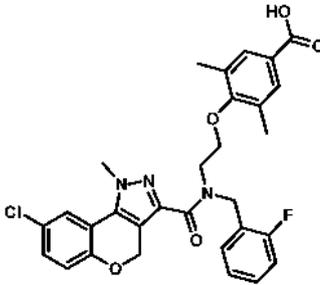
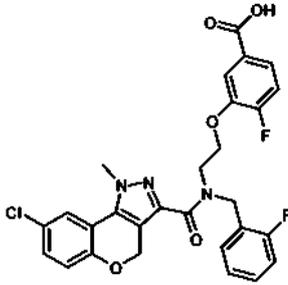
A 8-cloro-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxietil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (**I-73**) (0,45 mmol) se añadió THF (7 ml) y 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (0,88 mmol), trifenilfosfina sólida (0,90 mmol) la solución resultante se enfrió a 0 °C y finalmente DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) gota a gota (0,20 ml, Aldrich™ solución comercial al 95% en peso de contenido, 0,96 mmol). La temperatura interna de la reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min. Después de una h completa a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con THF (5 ml), se filtró, y se purificó directamente por cromatografía en fase inversa modificada con TFA (0,05%) (40 a 90%, agua/ACN). Todas las fracciones se redujeron a sequedad al vacío y se sometieron a un suceso de base libre usando polímero inmovilizado en carbonato (cartucho SPE-CO3H Varian, 0,90 de carga nominal con MeOH movilizador, 10 ml) para dar el intermedio de metil etilo en forma de un polvo blanquecino (**43-Int**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,78-7,69 (m, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,42-7,38(m, 3H), 7,18 (dt ap, J = 12,3, 8,0 Hz, 3H), 7,04 (d ap, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 2H), 5,29 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H) 3,73 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 568,2/570,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

### Etapa 2

El éster, 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**43-Int**), generado en la etapa previa se disolvió después en THF (10 ml), MeOH (2 ml), y KOH 1,0 M (2,0 mmol). La solución homogénea resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. En este momento la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se interrumpió con 0,12 ml de AcOH (2 mmol, a PH 6 usando papel indicador de tira de color Whatman-4 para monitorizar). La reacción se diluyó después con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron además con agua (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se retiraron a sequedad y se dejaron precipitar en MeOH/agua (10 ml, 9:1) para dar ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,51 (s a, 1H), 7,89-7,19 (m, 9H), 7,07 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 3H), 4,85 (s a, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 554,1/556,1 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 8** usando los intermedios apropiados.

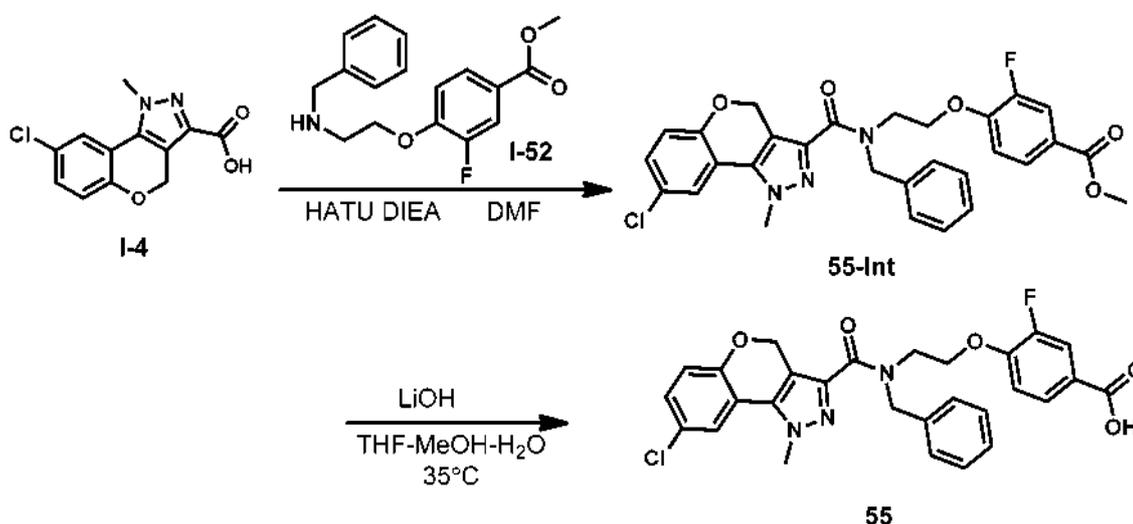
30

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
44		<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,56 (s a, 1H), 7,79-7,10 (m, 10 H), 7,06 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 5,40-5,25 (m, 3H), 4,82 (s a, 1H), 4,33-4,13 (m, 3H), 4,04 (s a, 3H), 3,75 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 536,1 /538,1 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).</p>
45		<p>MS (m/z): 536,2 /538,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.=1,608</p>
46		<p>MS (m/z): 550,2 /552,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r. =1,632</p>
47		<p>MS (m/z): 564,2 /566,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r. =1,759</p>
48		<p>MS (m/z): 554,2 /556,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r. =1,750</p>



Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
54		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>d</i> <sub>4</sub> -MeOH): δ 7,52-6,83 (m, 10H), 5,38-5,20 (m, 3H), 4,83 (s a, 1H), 4,43-3,87 (m, 7H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ): 538,1 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 9

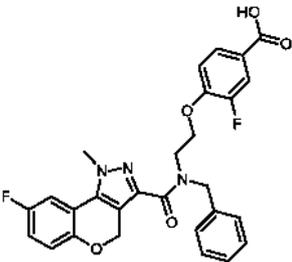
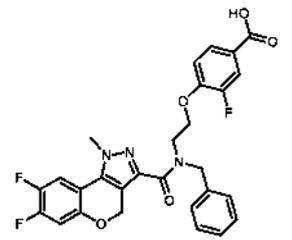
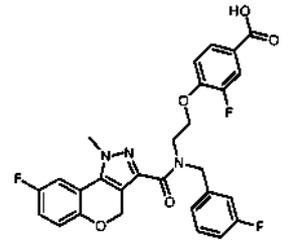
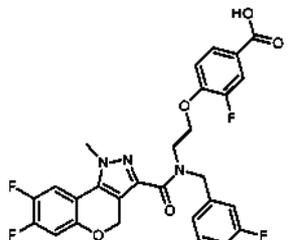
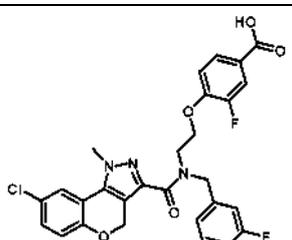
**Ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico (Compuesto 55)**5 **Etapa 1**

A una solución de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0,16 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadieron HATU (0,18 mmol), DIEA (0,48 mmol) y 4-(2-(bencilamino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-52**) (0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta conclusión (2 h). Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró con MeOH para proporcionar 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (**55-Int**). MS (*m/z*): 550,1/552,1 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

**Etapa 2**

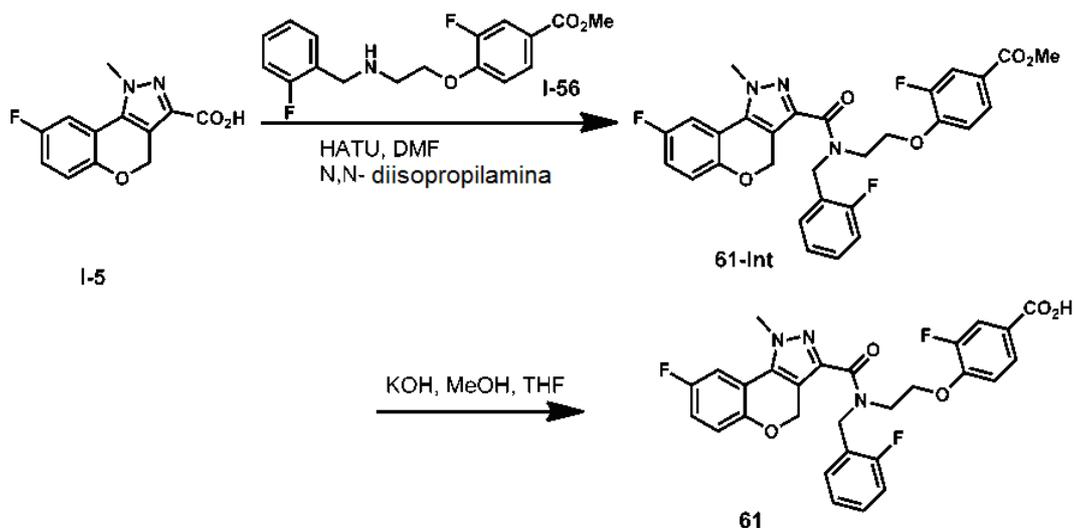
Una suspensión de ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico (**55-Int**) (20 mg, 0,036 mmol) en una solución 3: 2: 1 de THF - MeOH - H<sub>2</sub>O (2 ml) se trató con una solución 6M de LiOH (100 ul) y la mezcla resultante se agitó a 35 °C hasta conversión completa (3 h). Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en agua y se añadió ácido acético a un 50% hasta pH 5 momento en el que se separó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,75 - 6,98 (m, 11H), 5,44-5,30 (m, 5H), 4,45 - 3,99 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 536,2/538,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 9** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
56		MS (m/z): 520,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. =1,636
57		MS (m/z): 538,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r. =1,628
58		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,75 - 7,03 (m, 11H), 5,41 - 5,26 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 3H), 4,20 - 3,98 (m, 4H), 3,82 - 3,65 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 538,1 (M+H) <sup>+</sup>
59		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,85 - 7,07 (m, 10H), 5,43 - 5,26 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 3H), 4,14 - 3,96 (m, 4H), 3,79 - 3,68 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 556,1 (M+H) <sup>+</sup>
60		MS (m/z): 554,1/556,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r. =1,667

## Ejemplo 10

**Ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico (Compuesto 61)**



### Etapa 1

Se añadió HATU (0,22 mmol) a una mezcla de ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (0,20 mmol), N,N-diisopropilamina (0,44 mmol) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió amina (**I-56**) (0,20 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y EtOAc (10 ml), las fases se separaron, y la fase de H<sub>2</sub>O se lavó con EtOAc (x2, 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml), y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto se purificó por cromatografía (carga sólida, gel de sílice, 0-60% de EtOAc/hexanos) para dar 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoato de metilo (**61-Int**) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 - 7,64 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,87 (m, 3H), 5,60 - 5,54 (m, 1H), 5,50 - 5,43 (m, 2H), 5,30 (s, 3H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,09 - 4,06 (m, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 2H).

### Etapa 2

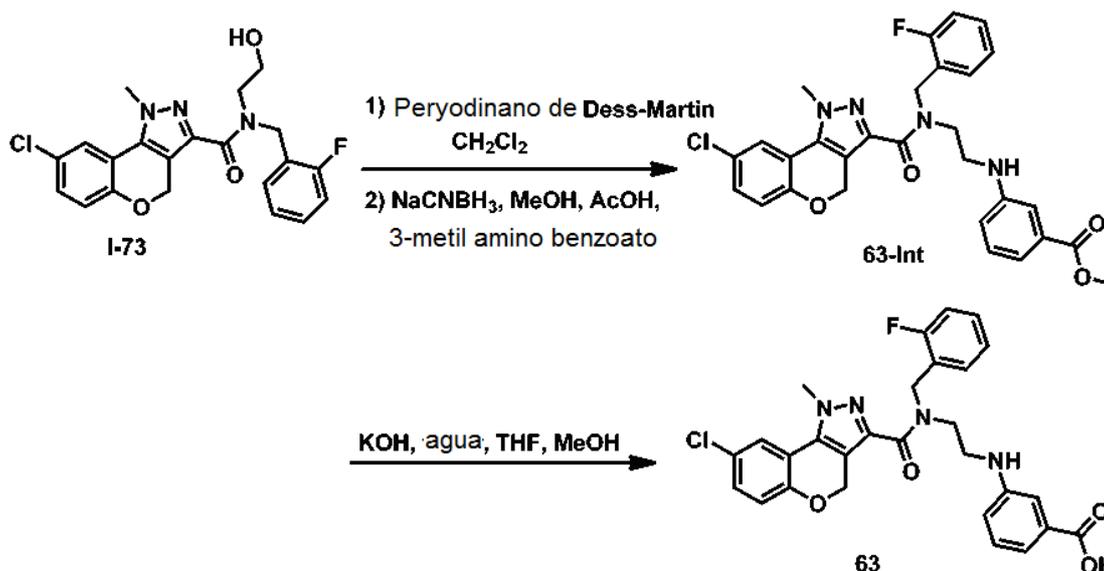
Se añadió KOH (1,0 M en H<sub>2</sub>O, 1,0 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi) benzoato de metilo (**61-Int**) (0,2 mmol) en THF (4,0 ml) y MeOH (1,0 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente (aspirador), el residuo en bruto se diluyó con agua (10 ml) y la solución se acidificó con ácido acético (a pH ~5). El precipitado blanco resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml), y se secó durante una noche a alto vacío para dar ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,01 (m, 9H), 5,51 - 5,23 (m, 3H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 3H), 4,13 - 3,98 (m, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 1H). MS (*m/z*): 538,2 (M+H)<sup>+</sup>. Mezcla de rotámeros.

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 10** usando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
62		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,82 - 7,12 (m, 9H), 5,51 - 5,24 (m, 3H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 3H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 556,2 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 11

**Ácido** 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (Compuesto 63)



5

**Etapa 1**

En un vaso de reacción de 40 ml se cargaron 8-cloro-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxi)etil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (**I-73**) (0,10 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) seguido de la adición de peryodinato de Dess-Martin comercial (Sigma-Aldrich, 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona, 0,20 mmol) y tamponado con bicarbonato sódico sólido (0,20 mmol). La suspensión blanca lechosa se agitó rápidamente durante 2 h y después la reacción se diluyó directamente con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). El extracto orgánico resultante se concentró a un residuo (al vacío) y se usó directamente sin retraso o manipulación adicional. El residuo se disolvió en MeOH/AcOH 9:1 (5 ml) y se trató con metil-3-amino benzoato (0,40 mmol). La reacción resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 30 min y después se trató con cianoborohidruro sódico (1,0 mmol, en porciones durante 30 min.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos resultantes se concentraron al vacío y después se sometieron directamente a cromatografía de fase inversa usando agua/ACN (35 a 80%) modificado con TFA (0,05%). Todas las fracciones se redujeron a sequedad al vacío y se sometieron a un suceso de base libre usando polímero inmovilizado en carbonato (cartucho SPE-CO<sub>3</sub>H Varian, 0,90 de carga nominal con MeOH movilizador, 10 ml) para dar 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino) benzoato de metilo (**63-Int**) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): δ 7,48-7,19 (m, 8H), 7,03-6,92 (3H), 7,18 (d ap, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (dt ap, J = 12,2, 8,0 Hz, 1H), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,21 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,38 (t, J = 5,0 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549,2/551,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de

10

15

20

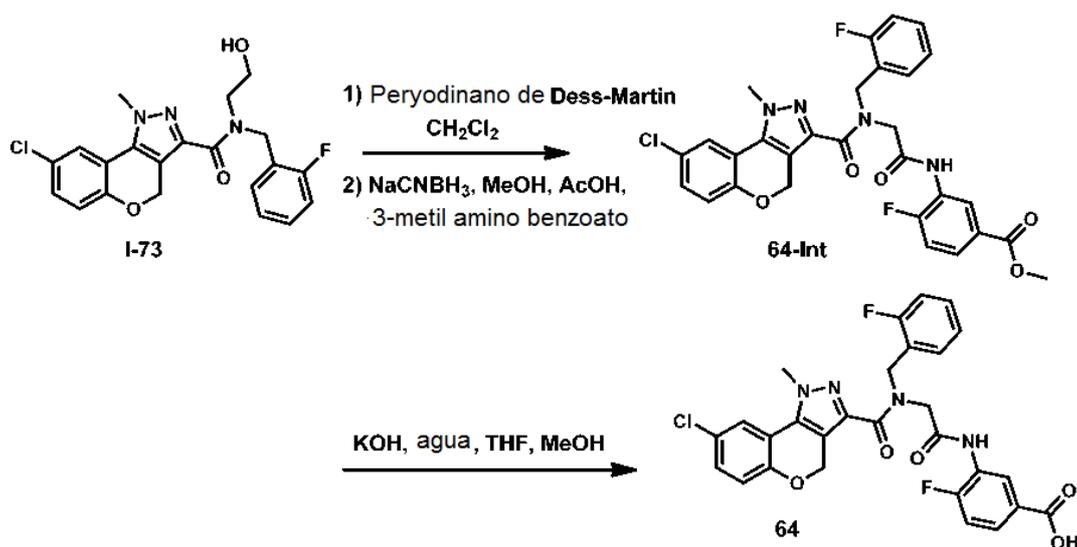
cloro).

### Etapa 2

Se disolvió 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoato de metilo (**63-Int**) (0,075 mmol) en THF (3 ml), MeOH (2 ml), y KOH 1,0 M (1,0 mmol). La solución homogénea resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. En este momento la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se interrumpió con AcOH (1,2 mmol, a pH=6 usando papel indicador de tira de color Whatman-4 para monitorizar). La reacción se diluyó después con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron además con agua (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se retiraron a sequedad y se dejaron precipitar en MeOH/agua (3 ml, 9:1) para dar ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino) benzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-MeOH): δ 7,48-7,10 (m, 7 H), 7,02-6,90 (m, 3H), 6,61 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40-5,20 (m, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,91 (s a, 3H), 3,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 535,2 /537,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

### Ejemplo 12

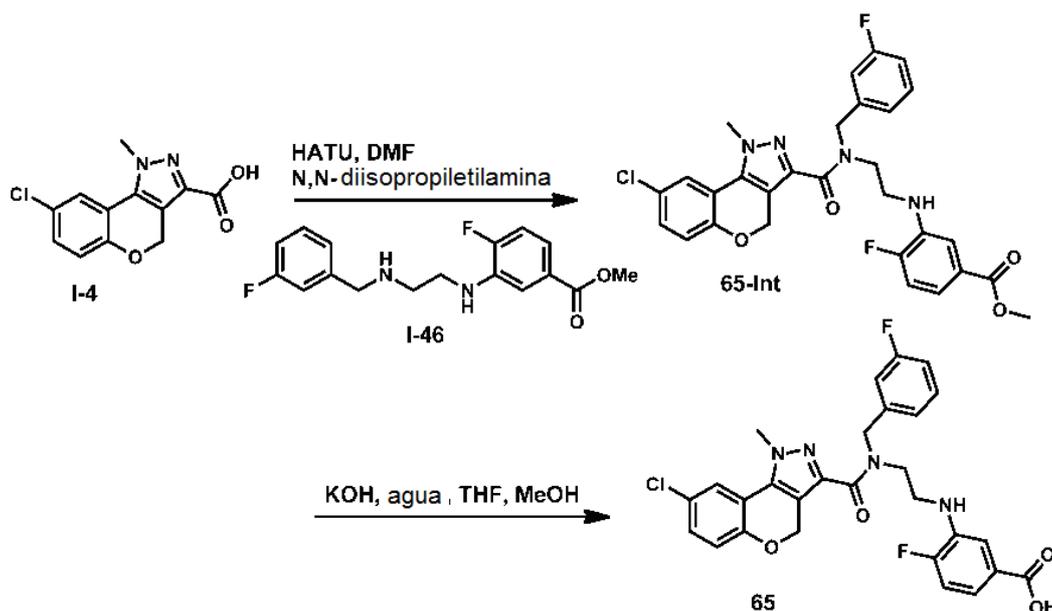
15 Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico (Compuesto 64)



Se preparó ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 3** para ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico, usando 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo en lugar de 3-amino benzoato de metilo en la etapa 1. MS (*m/z*): 567,2/569,1 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.= 1,734.

### Ejemplo 13

25 Ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico (Compuesto 65)

**Etapa 1**

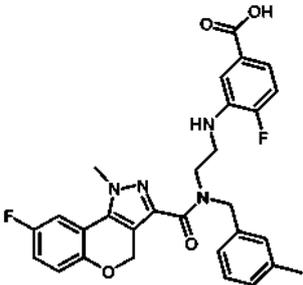
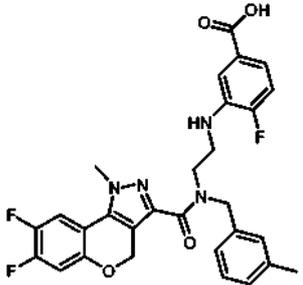
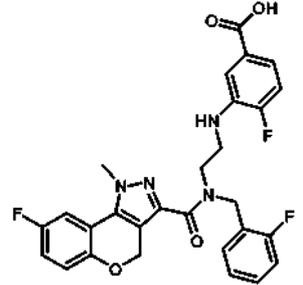
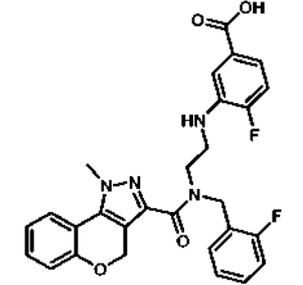
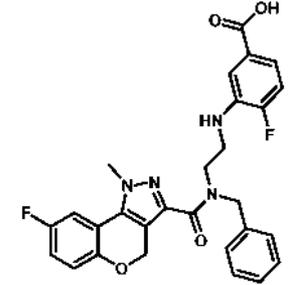
Se añadió HATU (1,2 mmol) a una mezcla de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1,1 mmol), base de Hunig (2,4 mmol) y DMF (5 ml). Se añadió una solución de 4-fluoro-3-((2-((3-fluorobencil)amino)etil)amino) benzoato de metilo (**I-46**) (1,1 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material se purificó por cromatografía (sílice, 0-60% de acetato de etilo/hexanos) para dar 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**65-Int**). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,61 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 6,86 (m, 8H), 6,20 - 5,89 (m, 1H), 5,45 - 4,65 (m, 4H), 4,14 - 3,95 (m, 4H), 3,84 - 3,77 (m, 3H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H).

**Etapa 2**

Se añadió KOH 1N (4 mmol, 5 equiv.) a una solución de 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**65-Int**) (0,80 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se diluyó con agua. La solución acuosa se acidificó con ácido acético (pH ~5) para dar el compuesto del título como un precipitado de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,61 - 6,76 (m, 10H), 6,21 - 5,77 (m, 1H), 5,46 - 3,94 (m, 9H), 3,56 - 3,38 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 537,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 13** usando los intermedios apropiados.

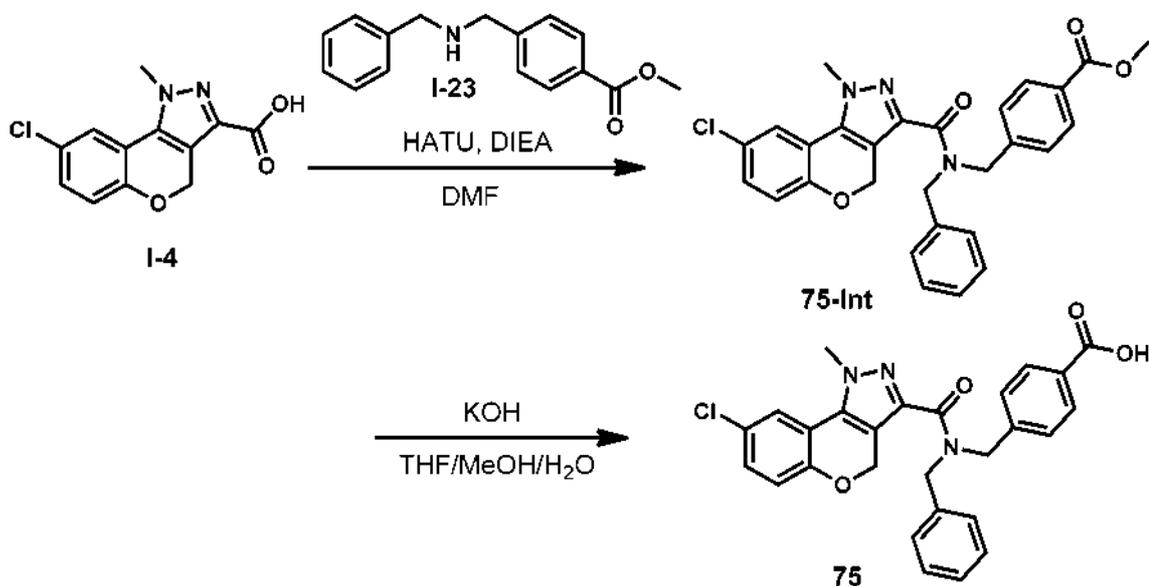
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
66		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,77 - 7,52 (m, 1H), 7,38 - 6,81 (m, 9H), 6,12 - 5,82 (m, 1H), 5,49 - 3,94 (m, 9H), 3,40 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ): 549,3/551,3 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
67		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,12 (m, 11H), 6,14 - 5,81 (m, 1H), 5,47 - 3,82 (m, 9H), 3,40 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,3 (M+H) <sup>+</sup> .
68		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,88 - 7,60 (m, 1H), 7,37 - 6,84 (m, 8H), 6,20 - 5,90 (m, 1H), 5,48 - 3,76 (m, 9H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,3 (M+H) <sup>+</sup> .
69		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,56 - 6,75 (m, 10H), 5,93 (m, 1H), 5,43 - 5,09 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,20 - 3,90 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 16,7 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 537,3 (M+H) <sup>+</sup> .
70		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,77 - 6,72 (m, 11H), 6,09 - 5,81 (m, 1H), 5,41 - 5,21 (m, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,26 - 3,86 (m, 5H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 519,2 (M+H) <sup>+</sup> .
71		MS (m/z): 519,2 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r.= 1,812

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
72		MS ( <i>m/z</i> ): 535,1 /537,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.= 1,771
73		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 12,62 (s a, 1H), 7,92-7,23 (m, 7H), 6,89 (d ap, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (t ap, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,58 (s a, 1H, NH), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,89 (s a, 2H), 4,33-3,97 (m, 5H), 3,62-3,54 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS ( <i>m/z</i> ): 555,2 (M+H) <sup>+</sup> .
74		MS ( <i>m/z</i> ): 537,1 (M+H) <sup>+</sup> ; t.r.= 1,698

## Ejemplo 14

Ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico  
(Compuesto 75)



**Etapa 1**

Se añadió HATU (43,1 mmol) (Oakwood) a una solución de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (39 mmol) y DIEA (15 ml) (Aldrich) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo (**I-23**) (39 mmol) puro en forma de un aceite  
 5 seguido de un aclarado de DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado resultante se filtró, se aclaró con H<sub>2</sub>O (~200 ml). El sólido se disolvió en DCM (~300 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.), H<sub>2</sub>O y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, cargada pura con aclarado de DCM, 10-100% de EtOAc/Hexanos) y después de retirada de disolvente, se obtuvo un aceite. El aceite se suspendió en EtOH (~100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación. Después de agitar durante 1  
 10 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se aclaró con EtOH frío (-50 ml). El filtrado se concentró (aspirador) y la cristalización se repitió para dar 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,45 - 7,22 (m, 8H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,48 - 5,41 (m, 2H), 5,30 - 5,21 (m, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,85 (s, 3H). MS (m/z): 502,0 /504,0 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

**Etapa 2**

Se añadió hidróxido potásico 1,0 M (53 mmol) a una solución de 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo (17,5 mmol) en THF (56 ml) y metanol (14 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró (aspirador). El residuo en bruto se diluyó con agua y la solución acuosa se acidificó con ácido acético (a pH -6) resultando un  
 20 precipitado. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó durante una noche a alto vacío. El sólido se recogió y se añadió EtOH (125 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se aclaró con EtOH frío (-75 ml) y se secó durante una noche a alto vacío para dar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,20 (m, 8H), 7,12 - 6,97 (m, 1H), 5,46 - 5,42 (m, 2H), 5,28  
 25 - 5,21 (m, 2H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z) 488,2/490,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

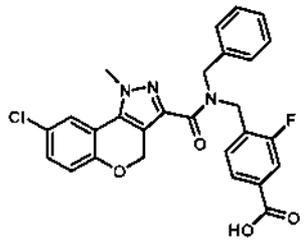
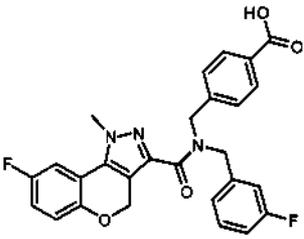
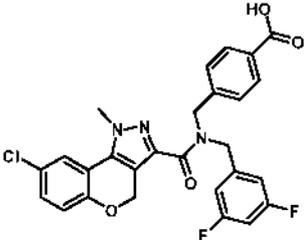
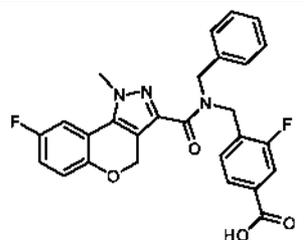
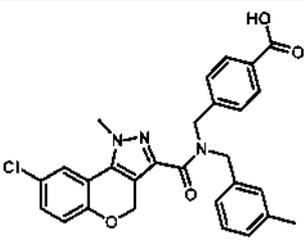
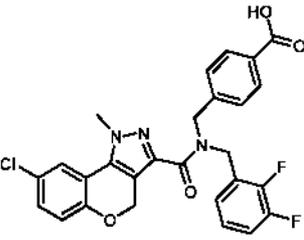
Se añadió metanol (400 ml) a una mezcla de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (8,20 mmol) y TRIS (8,20 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se sometió a ultrasonidos en diclorometano (10 ml) y se concentró nuevamente. El sólido de color blanco resultante se secó con una bomba de vacío durante una noche. El material en bruto se cristalizó por suspensión del residuo sólido en una mezcla 4:1 de  
 30 acetonitrilo y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h para dar sal de TRIS de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico como un precipitado de color blanco. Punto de fusión (195,6 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,92 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 8H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,25 - 5,14 (m, 2H), 4,61 - 4,48 (m, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 3H), 3,39 (s, 7H).

En una realización, se añadió ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (30,6 mmol) a 150 ml de acetona para dar una suspensión blanca. A la suspensión se añadieron gradualmente 75 ml de solución en agua de meglumina (34 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C  
 40 durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 12 h para dar sal de monohidrato de meglumina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico en forma de un sólido de color blanco, que se deshidrató a aproximadamente 71 °C según se determina por DSC.

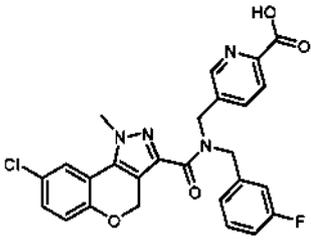
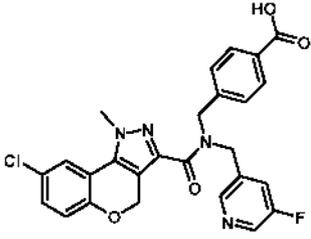
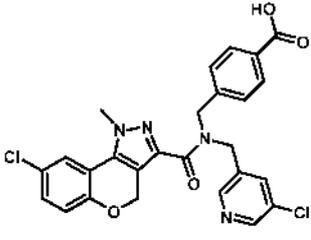
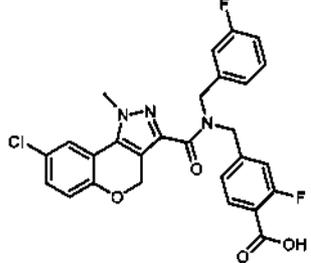
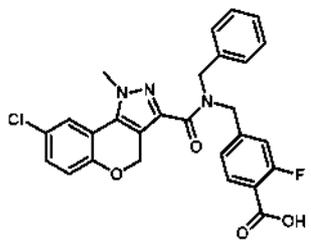
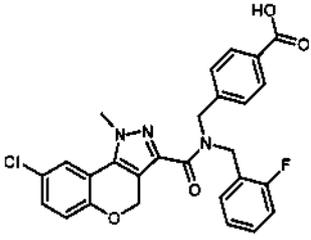
En otra realización, el calentamiento adicional de la sal de monohidrato de meglumina a 80 °C, 0% de humedad relativa en un horno durante 30 min dio un sólido cristalino blanco que tenía un punto de fusión (inicio T<sub>m</sub>) de 167,5  
 45 °C. Alternativamente, se añadió sal de monohidrato de meglumina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (0,1 mmol) a 1 ml de acetona/agua 1:1 (v/v). La mezcla resultante se equilibró a 50 °C durante una semana para dar un sólido de color blanco, que se deshidrató a aproximadamente 61 °C según se determina por DSC.

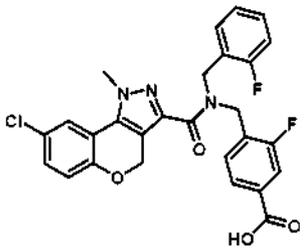
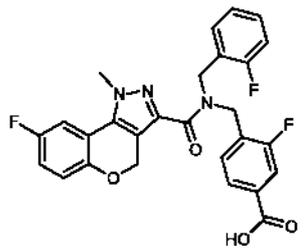
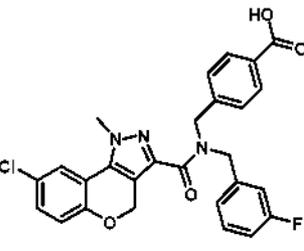
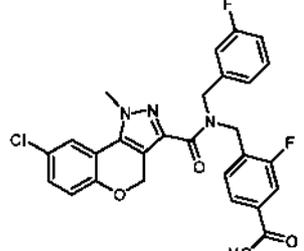
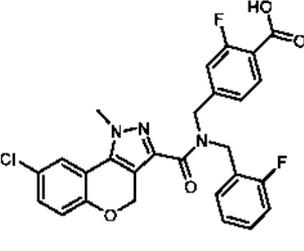
En otra realización más, se añadió metanol (100 ml) a ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (4,1 mmol) y base meglumina (4,1 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo a 80 °C durante 24 h después se enfrió a temperatura ambiente para dar sal de meglumina de ácido  
 50 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión (180,6 °C).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 14** usando los  
 55 intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
76		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 5,48 - 5,39 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506,2/508,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
77		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 - 7,02 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 5,33 - 5,22 (m, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 490,2 (M+H) <sup>+</sup> .
78		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 5,28 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,13 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524,2/526,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
79		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,43-7,24 (m, 6H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 5,42 - 5,37 (m, 2H), 5,33 - 5,27 (m, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 4,16 - 4,06 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 490,2 (M+H) <sup>+</sup> .
80		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 4H), 5,47 - 5,41 (m, 2H), 5,28 - 5,17 (m, 2H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 502,2/504,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
81		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 4H), 7,22 - 7,00 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,39 - 5,31 (m, 2H), 4,74 - 4,60 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524,2/526,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
82		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 4H), 7,22 - 7,00 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,39 - 5,31 (m, 2H), 4,74 - 4,60 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 520,2/522,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
83		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,90 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 - 6,91 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 5,37 - 5,19 (m, 2H), 4,72 - 4,52 (m, 2H), 4,12 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 508,2 (M+H) <sup>+</sup> .
84		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 4H), 5,48 - 5,39 (m, 2H), 5,34 - 5,18 (m, 2H), 4,67 - 4,46 (m, 2H), 4,21 - 3,90 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 520,2/522,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
85		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,02 (m, 6H), 5,43 - 5,34 (m, 2H), 5,34 - 5,21 (m, 2H), 4,68 - 4,50 (m, 2H), 4,20 - 3,94 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 504,2 (M+H) <sup>+</sup> .
86		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 11,22 - 11,02 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 6H), 7,10 - 6,99 (m, 9,8, 2H), 6,43 - 6,37 (m, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 2H), 5,31 - 5,16 (m, 2H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,22 - 4,05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 527,2 (M+H) <sup>+</sup> .

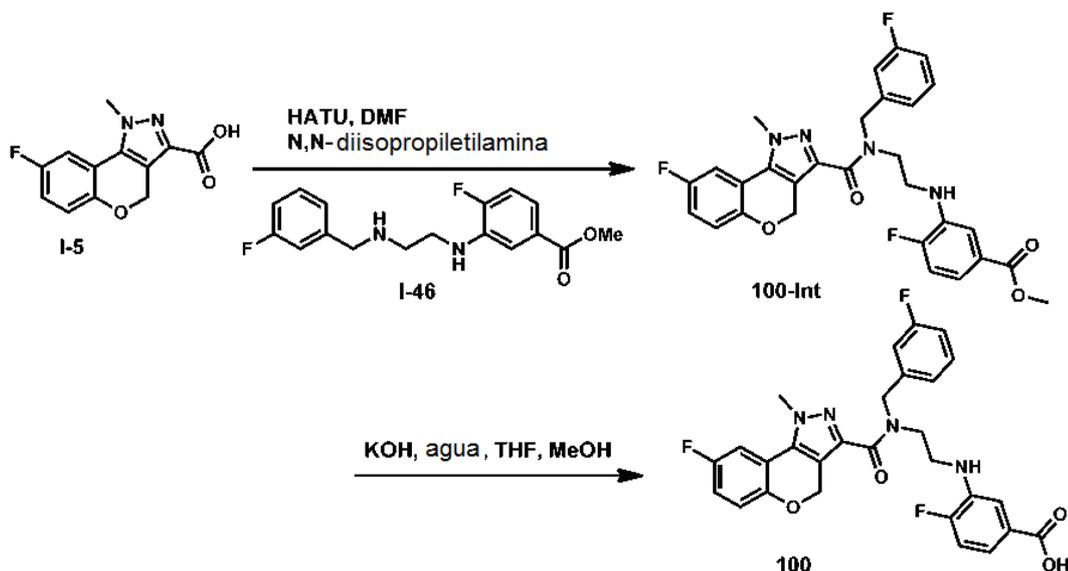
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
87		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 8,65 - 8,53 (m, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,19 - 7,04 (m, 4H), 5,47 - 5,40 (m, 2H), 5,34 - 5,27 (m, 2H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 507,2 (M+H) <sup>+</sup> .
88		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,43 - 8,32 (m, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 5,48 - 5,24 (m, 4H), 4,73 - 4,59 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 507,1 (M+H) <sup>+</sup> .
89		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 8,53 - 8,40 (m, 2H), 7,93 - 7,68 (m, 4H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,48 - 5,22 (m, 4H), 4,74 - 4,57 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 523,2 (M+H) <sup>+</sup> .
90		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,82 (dd, J = 8,1, 17,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,5, 6,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (ddd, J = 7,8, 22,1, 26,9 Hz, 6H), 5,44 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,12 (d, J = 15,7 Hz, 3H). MS (m/z): 524,2/526,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
91		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,83 (dd, J = 7,9, 17,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 4,7, 12,1, 20,5 Hz, 6H), 7,24 - 7,00 (m, 3H), 5,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 22,5 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506,2/508,2 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
92		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 7,92 (d ap, J = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,46-7,22 (m, 5 H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 5,42 (s a, 2H), 5,32 (s a, 2H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506,1 /508,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
93		MS (m/z): 524,1 /526,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro). t.r.= 1,709
94		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 12,03 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 5,33 (s a, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,72 (s a, 2H), 3,98 (s, 3H). MS (m/z): 508,1 (M+H) <sup>+</sup> .
95		MS (m/z): 506,1 /508,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.= 1,801
96		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 12,33 (m, 1H), 7,83 (t ap, J = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,24-7,01 (m, 4H), 5,38 (s a, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (s a, 2H), 4,06-4,00 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524,1 /526,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
97		MS (m/z): 524,1 /526,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.= 1,751

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización
98		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>d</i> <sub>4</sub> -MeOH): δ 9,01 (s a, 1H), 8,42 (t ap, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,28-6,89 (m, 6H), 5,37-5,31 (m, 4H), 4,74 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H, rotámeros de NMe visibles). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 507,1 /509,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).
99		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 12,54 (s a, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,64(m, 1H), 7,54 (dd ap, <i>J</i> = 1,5 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,22 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 3H), 6,98 (d ap, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (d ap, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 5,24 (s a, 2H), 4,73 (s a, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,13-3,97 (m, 3H), 2,45 (d ap, <i>J</i> = 11,2 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 521,1 /523,1 (M+H) <sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro).

## Ejemplo 15

**Ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (Compuesto 100)**

5 Etapa 1

Se añadió HATU (1,2 mmol) a una mezcla de ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (1,1 mmol), base de Hunig (2,4 mmol) y DMF (5 ml). Se añadió una solución de 4-fluoro-3-((2-(3-fluorobencil)amino)etil)amino)benzoato de metilo (**I-46**) (1,1 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material se purificó por cromatografía (sílice, 0-60% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoato de metilo (**100-Int**).

10

**Etapa 2**

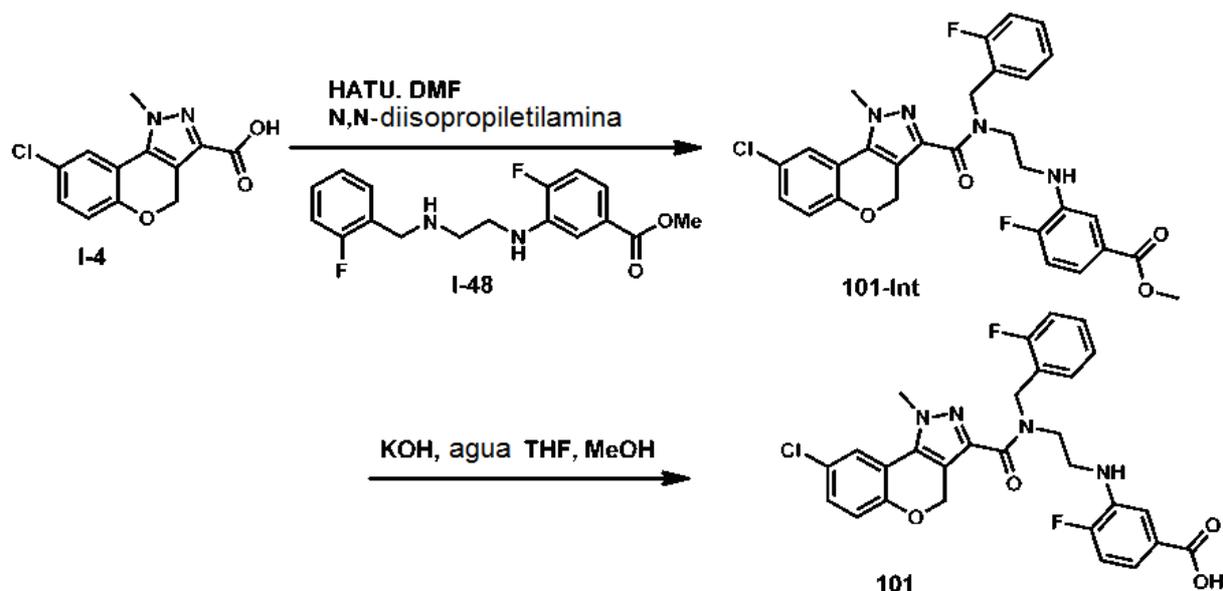
Se añadió KOH 1N (4 mmol, 5 equiv.) a una solución de 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoato de metilo (**100-Int**) (0,80 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se diluyó con agua. La solución acuosa se acidificó con ácido acético (pH ~5) para dar ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico como un precipitado de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 7,61 - 7,26 (m, 2H), 7,20 - 6,82 (m, 9H), 6,11 - 5,81 (m, 1H), 5,43 - 4,70 (m, 4H), 4,15 - 3,94 (m, 4H), 3,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H). MS (*m/z*): 537,2 (M+H)<sup>+</sup>; t.r.=1,618; Análisis elemental: calc. para 0,50, C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0,52 H<sub>2</sub>O: C, 61,65; H, 4,43; N, 10,45; observado: C: 61,75; H:4,21;N:10,31.

Se añadió ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (7,5 mmol) a una solución de TRIS (7,5 mmol) en MeOH (400 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el material en bruto se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x). El sólido vítreo resultante se suspendió en acetato de etilo (200 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido resultante se recogió por filtración para dar sal de TRIS de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico en forma de un sólido. Punto de fusión (160 °C). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO): δ 7,62 - 6,70 (m, 10H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,45 - 5,15 (m, 2H), 4,75-4,55 (m, 2H), 4,16 - 3,5 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 13H). Anal. Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·1,3 H<sub>2</sub>O: C, 56,36; H, 5,42; N, 10,27·1H<sub>2</sub>O Encontrado: C, 56,25; H, 5,29; N, 10,32.

Se añadió una solución de L-arginina (0,20 mmol) en agua desionizada (3 ml) a una suspensión de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (0,20 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 h y después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se cristalizó por suspensión del residuo sólido en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales para dar sal de L-arginina de ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico como un precipitado de color blanco. Punto de fusión (161 °C).

**Ejemplo 16**

**Ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico (Compuesto 101)**



Se preparó ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 13** usando los intermedios apropiados. MS (*m/z*): 553,2 /555,2 (M+H)<sup>+</sup> (patrón de isótopo de cloro); t.r.=1,871.

**ENSAYOS BIOLÓGICOS****Ensayo de interacción de coactivador GST-FXR LBD humano**

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

10 Se adquirió el dominio de unión de ligando de receptor X farnesoide (FXR) humano recombinante (aminoácidos 193-472) condensado con proteína purificada de glutatión S-transferasa (GST) (GST-FXR LBD) (Invitrogen). La interacción dependiente de ligando entre GST-FXR LBD y un péptido derivado de coactivador 1 de receptor de esteroide (SRC-1) se controló por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). GST-FXR LBD se mezcló con un péptido SRC-1 etiquetado con biotina (secuencia: Biotina-CPSSHSLTERHKILHRLLEEG -SPS-CONH2, American Peptide) en tampón de ensayo (TrisHCl 50 mM, pH 7,4 NaCl 50 mM, TCEP 1 mM y albúmina de suero bovino al 0,2%) y se puso en placa en placas Proxi negras 384 (Greiner Bio-One). Los compuestos de ensayo (en solución en DMSO) y los reactivos de detección (anticuerpo anti-GST-Criptato etiquetado y conjugado  
15 estreptoavidina-XL665; CisBio) se añadieron en tampón de ensayo que contenía KF 50 mM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en oscuridad durante 2,5 h antes de leerse en un Envision (PerkinElmer) a 665 nm y 590 nm. Los resultados del ensayo de HTRF se calcularon de la proporción 665 nm/590 nm (proporción =  $(A_{665nm} / A_{590nm}) \times 10^4$ ) y expresada en Delta F% = (proporción muestra - proporción negativa) / proporción negativa x 100.

20 Se procesó un control negativo (sin estreptoavidina-XL665) con cada ensayo y representó la fluorescencia de fondo. Un agonista de FXR de Referencia, ácido (E)-3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)stiril)benzoico (Compuesto GW4064), se incluyó en cada experimento como control positivo. La eficacia de cada compuesto de ensayo se comparó con la de GW4064. En cada concentración, la actividad relativa del compuesto de ensayo se expresó como % de respuesta =  $(R_{muestra} - R_{DMSO}) / (R_{positivo} - R_{DMSO})$ , donde  $R_{muestra}$  es la  
25 respuesta de HTRF (expresada en Delta F%) para el compuesto de ensayo,  $R_{positivo}$  es la respuesta máxima para GW4064 a concentraciones de saturación, y  $R_{DMSO}$  es la respuesta para el control de DMSO. Los valores de  $CE_{50}$  se calcularon usando GraphPad Prism (GraphPad Software) usando ajuste a curva de regresión no lineal (log(agonista) frente a respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros)).

30 La Tabla 1 resume los valores de  $CE_{50}$  para los compuestos de la invención en el ensayo de interacción de coactivador GST-FXR LBD humano.

**Tabla 1**

Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) (µM)	Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) (µM)
1	0,0012	52	0,0026
2	0,0006	53	0,017
3	0,00051	54	0,021
4	0,00075	55	0,013
5	0,00080	56	0,040
6	0,0024	57	0,030
7	0,0010	58	0,022
8	0,0033	59	0,028
9	0,0036	60	n.d.
10	0,0017	61	0,089

ES 2 670 984 T3

Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) (μM)	Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) (μM)
11	0,0033	62	0,074
12	0,0054	63	0,0060
13	0,00080	64	0,00060
14	0,00084	65	0,007
15	0,00222	66	n.d.
16	0,0034	67	n.d.
17	0,0010	68	n.d.
18	0,0004	69	0,025
19	0,0005	70	0,081
20	0,0005	71	0,022
21	n.d.	72	0,0026
22	n.d.	73	0,020
23	n.d.	74	0,055
24	0,0032	75	0,006
25	0,0007	76	0,0096
26	n.d.	77	0,0079
27	0,0014	78	0,0083
28	0,00038	79	0,022
29	0,00067	80	0,016
30	0,00060	81	0,021
31	0,00047	82	0,012
32	0,00074	83	0,014
33	0,0015	84	0,018
34	0,0021	85	0,035
35	0,00077	86	0,012
36	0,033	87	0,028
37	0,024	88	0,015
38	0,0026	89	n.d.

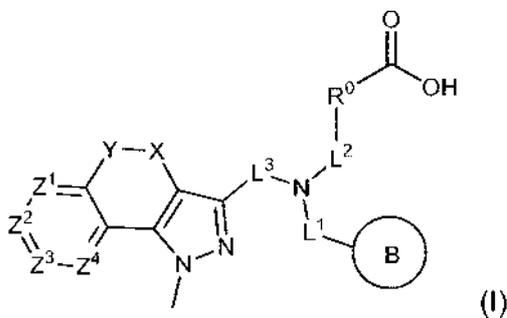
ES 2 670 984 T3

Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) ( $\mu\text{M}$ )	Número de compuesto	Ensayo de interacción de coactivador de FXR (HTRF) ( $\mu\text{M}$ )
39	0,0059	90	0,005
40	0,0086	91	0,0065
41	0,0040	92	0,014
42	0,0025	93	0,013
43	0,018	94	0,032
44	0,011	95	0,0035
45	0,015	96	0,0036
46	0,0032	97	0,017
47	0,00053	98	n.d.
48	0,061	99	0,029
49	0,017	100	0,024
50	0,011	101	0,0055
51	0,0098		
n.d. = no determinado			

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en el presente documento son únicamente con fines ilustrativos y que los expertos en la materia podrán sugerir diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y se han de incluir dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),



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

5  $R^0$  es el Anillo A o alquilo  $C_{1-6}$ ;

el Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y dicho Anillo A está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por  $R^2$ ;

el Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos N, O o S; o cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y dicho Anillo B está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por  $R^2$ ;

10 X es  $-(CR^4R^5)-$ ;

Y es  $-O-$ ,  $-(CR^4R^5)-$ , o  $*-O(CR^4R^5)-$ , en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , y  $Z^4$  son cada uno independientemente  $-CR^3-$  o  $-N-$ ;

$L^1$  es  $*1-(CR^4R^5)_{1-2}-$  en la que "\*1" indica el punto de unión de  $L^1$  a N;

15  $L^2$  es  $*2-(CR^4R^5)_{1-2}-$ ,  $*2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$ ,  $*2-(CR^4R^5)_2-O-$ ,  $*2-(CR^4R^5)_2-NR-$  o  $*2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$ ; en las que "\*2" indica el punto de unión de  $L^2$  a N;

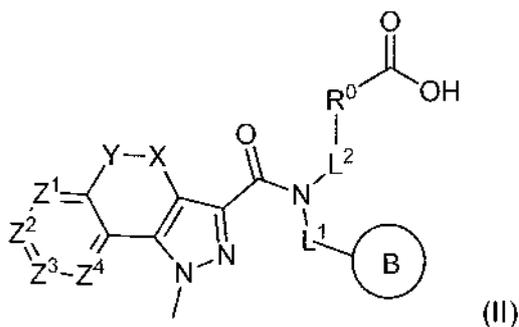
$L^3$  es  $-C(O)-$ ;

cada  $R^2$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , o halo-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido;

cada  $R^3$  es independientemente hidrógeno, halo, o alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 R,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



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

R<sup>0</sup> es el Anillo A o alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

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

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

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

L<sup>1</sup> es \*<sup>1</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- en la que "\*<sup>1</sup>" indica el punto de unión de L<sup>1</sup> a N;

10 L<sup>2</sup> es \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-O-, \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-NR- o \*<sup>2</sup>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-C(O)-NR-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

donde "\*<sup>2</sup>" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

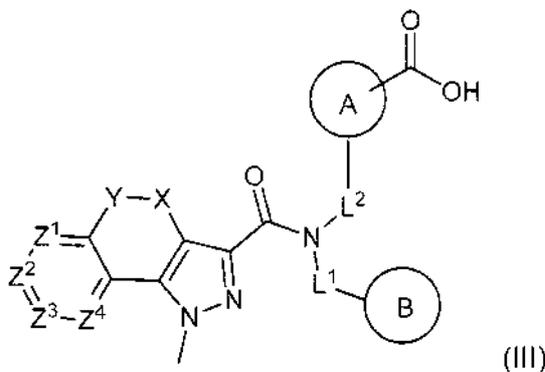
cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, o halo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido;

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

R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>0</sup> se selecciona entre \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, \*<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, y \*<sup>3</sup>-ciclopropano-1,1,-diilo, en las que "\*<sup>3</sup>" indica el punto de unión de R<sup>0</sup> a L<sup>2</sup>.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que

20 el Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

el Anillo B se selecciona entre fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-;

25 L<sup>2</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-; en las que "\*<sup>2</sup>" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

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

Y se selecciona entre -O-, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y \*-O-CH<sub>2</sub>-, en la que "\*" indica el punto de unión de Y al anillo que contiene los átomos de anillo Z;



- ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- 5 ácido 4-fluoro-3-(2-(1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,8-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 10 ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 15 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,7-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-6-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 20 ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- 25 ácido 3-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 30 ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinolina-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolina-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)propanamido)benzoico;
- 35 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;

- ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 5 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 10 ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- 15 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoico;
- 20 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoico;
- 25 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 1-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)metil)ciclopropanocarboxílico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico;
- 30 ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico;
- ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-metilbenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-4-fluorobenzoico;
- 35 ácido 4-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;

- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-(trifluorometil)benzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;
- 5 ácido 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- 10 ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico;
- ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- 15 ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoico;
- ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico;
- 20 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- 25 ácido 3-((2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico;
- ácido 3-((2-(7,8-difluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- 30 ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-((2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico;
- ácido 3-((2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-((2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- 35 ácido 3-((2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-((2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3,5-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- 5 ácido 4-((N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluoro-5-metilbencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-(3,5-difluorobencil)-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- 10 ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoico;
- ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-((1H-indol-5-il)metil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)picolínico;
- ácido 4-((8-cloro-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- 15 ácido 4-((8-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico;
- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico;
- N-bencil-N-(4-carbamoilbencil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida;
- ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- 20 ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoico;
- ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico;
- 25 ácido 6-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)nicotínico;
- ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)-6-metilpicolínico;
- ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico; y
- 30 ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

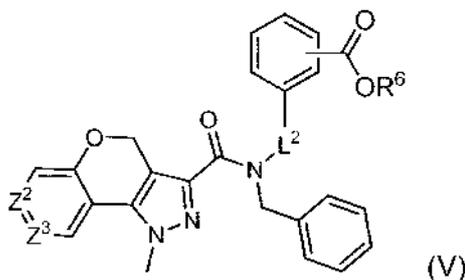
dicho compuesto es ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es la sal de TRIS de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico.

5 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es la sal de monohidrato de meglumina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es la sal de meglumina de ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico.

15. Un compuesto de Fórmula (V)



10

en la que cada anillo de fenilo está además opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes representados independientemente por R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es fluoro o metilo;

L<sup>2</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, y \*<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>C(O)NH-, en las que "\*" indica el punto de unión de L<sup>2</sup> a N;

15 Z<sup>2</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>;

Z<sup>3</sup> se selecciona entre CH, CF, CCl, y CCH<sub>3</sub>; y

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 17. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un segundo agente terapéutico.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR, en el que dicha afección mediada por FXR es una enfermedad hepática seleccionada entre colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechace de trasplante hepático ductopénico, enfermedad de injerto contra hospedador asociada a trasplante hepático, enfermedad hepática por fibrosis quística, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica, y enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral; o una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre malabsorción de ácidos biliares, gastritis por reflujo biliar, y enfermedad inflamatoria del intestino.

25

30

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR, en el que dicha afección mediada por FXR es una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre malabsorción de ácidos biliares, gastritis por reflujo biliar, y enfermedad inflamatoria del intestino.

35 20. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicha afección mediada por FXR es enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética.