

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 849 434**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014 PCT/US2014/043838**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209980**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014 E 14739013 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 3013832**

(54) Título: **Compuestos de pirazol como moduladores del FRSH y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

**24.06.2013 US 201361838460 P
01.11.2013 US 201361898608 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**YU, HENRY;
DONNELLY, MARIANNE;
NGUYEN, NGAN y
JIANG, XULIANG**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 849 434 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol como moduladores del FRSH y usos de los mismos

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente invención reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense 61/838,460, presentada el 24 de junio de 2013 y la solicitud provisional estadounidense 61/898,608, presentada el 1 de noviembre de 2013.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos pirazol útiles como agonistas del receptor de hormona estimuladora de folículo (FSHR, por sus siglas en inglés). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables 10 que comprenden los compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de varios trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en una variedad de funciones corporales incluyendo metabolismo, regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos de células gonadales 15 específicas para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La FSH de gonadotropina (hormona estimuladora de folículo) se libera de la pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona y estrógenos que liberan la gonadotropina, y de la placenta durante el embarazo. FSH es una hormona de glicoproteína heterodimérica que comparte similitudes estructurales con la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) y la hormona estimuladora de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), ambas también producidas en la glándula pituitaria, y la gonadotropina coriónica (CG, por 20 sus siglas en inglés), que se produce en la placenta. En las mujeres, FSH juega un papel pivotal en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo y además, es la hormona principal que regula la secreción de estrógenos, mientras LH induce la ovulación. En los hombres, FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células Sertoli para soportar la gametogénesis.

Las hormonas son relativamente grandes (28-38 kDa) y están compuestas de una subunidad- α común unida de manera 25 no covalente a una subunidad β diferente que confiere especificada de unión al receptor. El receptor celular de estas hormonas se expresa en células Sertoli testiculares y células granulosas ováricas. El receptor FSH se sabe que es miembro de la clase acoplada a la proteína G de los receptores unidos a membrana, que cuando se activan estimulan un aumento en la actividad de la adenilil ciclase. Esto resulta en un aumento en el nivel del segundo mensajero intracelular adenosina 3', 5'-monofosfato (cAMP), que a su vez causa la síntesis y secreción de esteroides aumentadas. Las gráficas 30 de hidropatidad de las secuencias de aminoácido de estos receptores revelan tres dominios generales, una región amino-terminal hidrófila, considerada como el dominio extracelular amino-terminal; siete segmentos hidrófobos de longitud que abarca la membrana, considerado como el dominio de transmembrana; y una región carboxi-terminal que contiene sitios de fosforilación potenciales (resto de serina, treonina, y tirosina), considerada como el dominio intracelular o citoplásмico carboxi-terminal. La familia del receptor de hormona de glicoproteína se distingue de otros receptores 35 acoplados a la proteína G, tales como el receptor, β -2-adrenérgico, rodopsina, y de sustancia K, por el gran tamaño del dominio amino-terminal hidrófilo, que está involucrado en la unión de la hormona.

Anualmente en E.U.A., existen 2,4 millones de parejas que experimentan infertilidad que son candidatos potenciales para el tratamiento. La FSH, ya sea extraída de la orina o producida por tecnología de ADN recombinante, es un producto 40 proteico parenteralmente administrado utilizado por especialistas para la inducción de la ovulación y para la hiperestimulación ovárica controlada. Mientras la inducción de la ovulación se dirige para obtener un solo folículo para ovular, la hiperestimulación ovárica controlada se dirige hacia la cosecha de múltiples ovocitos para uso en varias tecnologías reproductoras asistidas *in-vitro*, por ejemplo fertilización *in-vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). FSG también 45 se utiliza clínicamente para tratar hipogonadismo en hombres e infertilidad en hombres, por ejemplo algunos tipos de fallas en la espermatogénesis.

El FSHR es un objetivo altamente específico en el proceso del cultivo de folículo ovárico y se expresa exclusivamente en ovario. Sin embargo, el uso de FSH se limita por su alto costo, falta de dosificación oral, y la necesidad del extenso monitoreo por médicos especialistas. Por lo tanto, la identificación de un sustituto de molécula pequeña no peptídica por FSC que potencialmente podría desarrollarse para administración oral es deseable. Los miméticos FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas se describen en las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438 50 así como en la patente US 6,653,338. Aún existe la necesidad de miméticos de hormona de bajo peso molecular que activen selectivamente el FSHR.

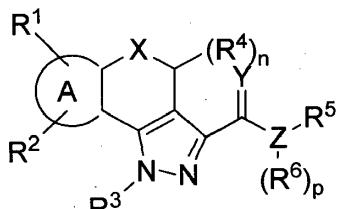
TÉCNICA ANTERIOR

El documento US 2010/215741 A1 da a conocer otros compuestos tricíclicos condensados que tienen una estructura condensada que contiene un anillo de fenilo y un anillo de pirazol unidos entre sí por un anillo central que tiene afinidad 55 por los receptores CB1 y/o CB2 con el sistema nervioso central y/o actividad periférica. El documento US 2010/216785 A1 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos tal como se describe en el documento US

2010/215741 A1. El documento WO 2010/136438 da a conocer derivados de imidazoiso[5,1-a]quinolina y 5,6-dihidro-imidazoiso[5,1-a]quinolina para el tratamiento de la infertilidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son efectivas como moduladores del FSHR. Tales compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de, el Anillo A, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, y p, es como se define y describe en las realizaciones de la presente.

Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para el 10 tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con respuestas celulares anormales activadas por eventos de hormonas estimuladoras de folículo. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

1. Descripción General de Compuestos de la Invención

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona moduladores del receptor de hormona estimuladora de folículo (FSHR). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona moduladores alóstéricos positivos del FSHR. En algunas realizaciones, tales compuestos incluyen los de la fórmula descrita en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada variable es como se define y describe en la presente.

2. Compuestos y Definiciones

20 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y además se ilustran por las clases, subclases, y especies descritas en la presente. Como se utiliza en la presente, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a. Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica descritos en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University 25 Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a. Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en la presente, significa una cadena recta (es decir, sin ramificar) o ramificada, cadena hidrocarbonada sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referido en la presente como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de acoplamiento con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono 35 alifáticos, y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico de C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de acoplamiento con el resto de la molécula. Los grupos alifáticos ilustrativos son grupos alquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₂-C₈ y sus híbridos, lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, tales como (cicloalquil) alquilo, (cicloalquenil) alquilo o (cicloalquil) alquenilo.

40 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo recto o ramificado de C₁₋₄. Los grupos alquilo inferior ilustrativos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

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

45 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno que se puede sustituir

de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinil) o NR⁺ (como en pirrolidinil N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se utiliza en la presente, significa que la fracción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se utiliza en la presente, el término “cadena hidrocarbonada, recta o ramificada, saturada o insaturada de C₁₋₈ (o C₁₋₆) bivalente”, se refiere a cadenas de alquíleno, alquenileno y alquinileno bivalentes que son rectas o ramificadas como se define en la presente.

El término “alquíleno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena alquíleno” es un grupo polimetíleno, es decir, –(CH₂)_n–, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena alquíleno sustituida es un grupo polimetíleno en donde uno o más grupos de hidrógeno de metileno son reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos más adelante por un grupo alifático sustituido.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena alquenileno sustituida es un grupo polimetíleno que contiene al menos un enlace doble en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos más adelante para un grupo alifático sustituido.

15 El término “halógeno” significa F, Cl, Br, o I.

El término “arilo” utilizado solo o como parte de una fracción más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos con un total de cinco a catorce miembros anulares, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros anulares. El término “arilo” se utiliza intercambiablemente con el término “anillo arilo”. En ciertas realizaciones de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático. Los grupos arilo ilustrativos son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similar, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término “arilo”, como se utiliza en la presente, un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tales como endanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo.

Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, utilizados solos o como parte de una fracción más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo”, o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tiene de 5 a 10 átomos anulares, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos anulares; con 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y con, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátnomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, como se utiliza en la presente, también incluyen grupos en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclico, en donde el radical o punto de acoplamiento está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benziazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinalzinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono- o bicíclico. El término “heteroarilo” se utiliza intercambiablemente con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo”, o “heteroaromático”, cualquiera de estos términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

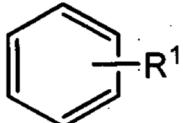
Como se utiliza en la presente, los términos “heterociclo”, “heterociclico”, “radical heterocíclico”, “anillo heterocíclico” se utilizan intercambiablemente y se refieren a una fracción heterocíclica monocíclica de 5– a 7–miembros o bicíclica de 7–10 miembros que está ya sea saturada o parcialmente saturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa con referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinilo), o +NR (como en Pirrolidinil N-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede acoplarse a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclico”, “anillo heterociclico”, “grupo heterocíclico”, “fracción heterocíclica”, y “heterocíclico radical”, se utilizan de forma intercambiable en la presente, y también incluyen grupos en donde un anillo heterociclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como endolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, en donde el radical o punto de acoplamiento está en el anillo heterociclico. Un grupo heterociclico es opcionalmente mono- o bicíclico. El término “heterocicilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclico, en donde las porciones alquilo y heterociclico independientemente están opcionalmente sustituidas.

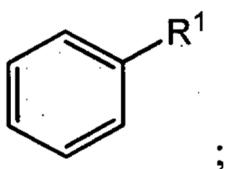
Como se utiliza en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción anular que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" prevé abarcar anillos con múltiples sitios de insaturación, pero no prevé incluir fracciones arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

Como se describe en la presente, ciertos compuestos de la invención contienen fracciones "opcionalmente sustituidas".

- 5 En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada están reemplazados con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más hidrógenos que son ya sea implícitos o explícitos a partir de la estructura (por ejemplo,

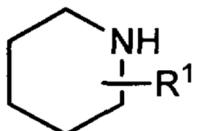


se refiere a al menos a

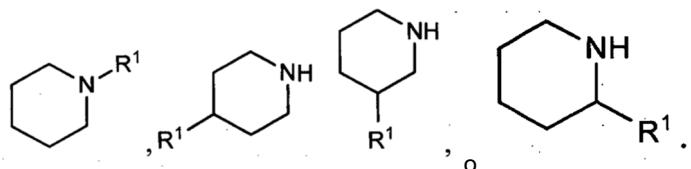


10

y



se refiere a al menos



- 15 A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" tiene un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada está sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente es ya sea el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes visualizados por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente.
- 20

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que están opcionalmente sustituidos con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NP^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileno recto o ramificado de C_{1-4})O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileno recto o ramificado de C_{1-4})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° está opcionalmente sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente

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

5 Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos participantes), son independientemente deuterio, halógeno, -(CH₂)_{0–2}R•, -(haloR•), -(CH₂)_{0–2}OH, -(CH₂)_{0–2}OR•, -(CH₂)_{0–2}CH(OR•)₂; -O (haloR•), -CN, -N₃, -(CH₂)_{0–2}C(O)R•, -(CH₂)_{0–2}C(O)OH, -(CH₂)_{0–2}C(O)OR•, -(CH₂)_{0–2}SR•, -(CH₂)_{0–2}SH, -(CH₂)_{0–2}NH₂, -(CH₂)_{0–2}NHR•, -(CH₂)_{0–2}NR•₂, -NO₂, -SiR•₃, -OSiR•₃, -C(O)SR•, -(alquileno recto o ramificado de C_{1–4})C(O)OR•, o -SSR• en donde cada R• está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de C_{1–4}, -CH₂Ph, -O(CH₂)_{0–1}Ph, o anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o con anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

10 15 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR•₂, =NNHC(O)R•, =NNHC(O)OR•, =NNHS(O)R•, =NR•, =NOR•, -O(C(R•)₂)_{2–3}O-, o -S(C(R•)₂)_{2–3}S-, en donde cada aparición independiente de R• se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1–6} que está sustituido como se define más adelante, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o con un anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a átomos de carbono vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR•)_{2–3}O-, en donde cada aparición independiente de R• se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1–6} que está opcionalmente sustituido como se define más adelante, o un anillo sin sustituir de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

20 25 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R• incluyen halógeno, -R•, -(haloR•), -OH, -OR•, -O(haloR•), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR•, -NH₂, -NHR•, -NR•₂, o -NO₂, en donde cada R• está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1–4}, -CH₂Ph, -O(CH₂)_{0–1}Ph, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

30 35 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)R[†], -S(O)₂R[†], -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, o -N(R[†])S(O)R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1–6} que está opcionalmente sustituido como se define más adelante, -OPh sin sustituir, o un anillo sin sustituir de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto con sus átomos participantes forman un anillo sin sustituir de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo mono- o bicíclico con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

40 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R•, -(haloR•), -OH, -OR•, -O(haloR•), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR•, -NH₂, -NHR•, -NR•₂, o -NO₂, en donde cada R• está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1–4}, -CH₂Ph, -O(CH₂)_{0–1}Ph, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo con 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

45 En ciertas realizaciones, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido," "opcionalmente sustituido" "alquenilo opcionalmente sustituido," "alquinilo opcionalmente sustituido", "carbocíclico opcionalmente sustituido," "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido", y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se utiliza en la presente, se refiere a grupos que están sustituidos o sin sustituir mediante el reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno en el mismo con sustituyentes típicos incluyendo, pero no limitándose a:

- F, -Cl, -Br, -I, deuterio,
- OH, hidroxi, alcoxi, oxo, tioxo, protegidos
- 50 -NO₂, -CN, CF₃, N₃,
- NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenilo, -NH alquinilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,
- O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,
- 55 -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, -C(O)-alquinilo, -C(O)-carbociclico, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclico,

-CONH₂, -CONH-alquilo, -CONH-alquenilo, -CONH- alquinilo, -CONH-carbociclico, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclico,

5 -OCO₂-alquilo, -OCO₂-alquenilo, -OCO₂-alquinilo, -OCO₂-carbociclico, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclico, -OCONH₂, -OCONH-alquilo, -OCONH-alquenilo, -OCONH-alquinilo, -OCONH-carbociclico, -OCONH-arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH-heterociclico,

10 -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alquenilo, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)-carbociclico, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclico, -NHCO₂-alquilo, -NHCO₂- alquenilo, -NHCO₂-alquinilo, -NHCO₂-carbociclico, - NHCO₂- arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterociclico, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH-alquinilo, -NHC(O)NH-carbociclico, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, - NHC(O)NH-heterociclico, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH-alquenilo, -NHC(S)NH-alquinilo, - NHC(S)NH- carbociclico, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclico, -NHC(NH)NH₂, - NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alquenilo, -NHC(NH)NH--alquinilo, -NHC(NH)NH- carbociclico, - NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclico, -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)- alquenilo, -NHC(NH)-alquinilo, -NHC(NH)-carbociclico, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)- heterociclico,

15 -C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alquenilo, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH-carbociclico, -C(NH)NH-arilo, - C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclico,

20 -S(O)- alquilo, - S(O)- alquenilo, - S(O)- alquinilo, - S(O)- carbociclico, - S(O)-arilo, - S(O)-heteroarilo, - S(O)- heterociclico-SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo, -SO₂NH-alquenilo, -SO₂NH- alquinilo, -SO₂NH-carbociclico, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH-heterociclico,

-NSO₂-alquilo, -NSO₂-alquenilo, - NSO₂-alquinilo, -NSO₂-carbociclico, -NSO₂-arilo, -NSO₂-heteroarilo, - NSO₂-heterociclico,

-CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃,

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

25 -alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, - carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S- carbociclico, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclico, o metiltiometilo.

- Como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico, o por el uso de otros métodos utilizados en la técnica como intercambio de ion. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laureato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato.
- 45 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquilo de C₁₋₄)₄. Las sales de metal alcalino o alcalino téreo incluyen, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario y de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.
- 50 A menos que se afirme lo contrario, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diaestereomérica, y geométrica (o conformacional)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como la mezclas enantiomérica, diaestereomérica, y geométrica (o conformacional) de los compuestos de la presente están dentro del alcance de la invención. A menos que se afirme lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se afirme lo contrario, las estructuras descritas en la presente también prevén incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono ¹³C- o ¹⁴C-enriquecidos están dentro del alcance de esta invención. En algunas 5 realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Además se prevé que un compuesto de la fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntico a este compuesto aparte del hecho de uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos con una masa atómica o número atómico que difiere de la masa o número atómico del átomo que usualmente existe naturalmente. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente 10 comercialmente disponibles y que pueden incorporarse dentro de un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, uno de sus profármacos, o una 15 sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se prevén ser parte de la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo de la fórmula I puede usarse en un número de formas benéficas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I dentro del cual, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ³H o ¹⁴C, se ha incorporado, es adecuado para ensayos de 20 distribución de medicamentos y/o sustrato en tejidos. Estos radioisótopos, es decir tritio (³H) y carbono-14 (¹⁴C), son particularmente preferidos debido a su simple preparación y excelente grado de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (²H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la más alta 25 estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. La más alta estabilidad metabólica se traduce directamente en una vida útil más alta *in vivo*, o dosis inferiores, que bajo la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I usualmente puede prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas sintéticos y la descripción relacionadas, en la parte de ejemplo, y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Es deuterio (²H) también puede incorporarse en un compuesto de la fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo oxidante del compuesto por medio de un efecto del isótopo cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio del núcleo isotópico, que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado inicial necesarias para la formación del enlace covalente después de este 30 intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente resulta en una reducción de la energía del estado inicial para un enlace químico y de esta forma causa una reducción en la velocidad en la ruptura del enlace que limita la velocidad. Si la ruptura del enlace ocurre en o cerca de una región de punto montado a lo largo de la coordenada de la reacción multi-producto, las proporciones de la distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para una 35 explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica exitosamente a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica es capaz de optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras se retienen las propiedades deseables *in vitro*. Es razonable asumir que muchos compuestos 40 con pobres perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidante. Los ensayos microsómicos de hígado *in vitro* actualmente disponibles proveen información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidante de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia al metabolismo oxidante. Por lo tanto se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en términos de aumentos en la vida útil *in vivo* ($t_{1/2}$), 45 la concentración al efecto terapéutico máximo (C_{max}), el área bajo la curva de dosis respuesta (AUC), y F; y términos de depuración, dosis y costos de materiales reducidos.

Lo siguiente prevé ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios de ataque potenciales para el metabolismo oxidante, por ejemplo los átomos de hidrógeno bencílico, y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se preparan como una serie de análogos en donde varias combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, por lo cual algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido 50 reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida útil permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual la mejora en la resistencia al metabolismo oxidante se ha mejorado. En esta forma, se determina que la vida útil del compuesto progenitor puede prolongarse hasta 100% como el resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

55 El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también puede usarse para obtener una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de reducir o eliminar metabolitos tóxicos indeseables. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión del enlace de carbono-hidrógeno oxidante (C-H), puede asumirse razonablemente que el análogo deuterado reducirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito indeseado, aun cuando la oxidación particular no sea un paso determinante de la velocidad. La información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno puede encontrarse, 60 por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987,

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

Como se utiliza en la presente, el término "modulador" se define como un compuesto que se une a y /o inhibe el objetivo con afinidad mensurable. En ciertas realizaciones, un modulador tiene un IC₅₀ y/o constante de unión de menos de 5 aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 10 nM.

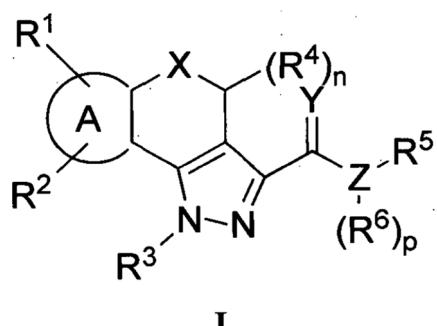
Los términos "afinidad mensurable" y "perceptiblemente inhibe", como se utiliza en la presente, significan un cambio mensurable en la actividad del FSHR entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus composiciones, y el FSHR, y una muestra equivalente que comprende el FSHR, en la ausencia de tal compuesto, 10 o su composición.

Las combinaciones de sustituyentes y variables visualizadas por esta invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en la presente (por ejemplo, la administración 15 terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye las definiciones de esa variable como un solo grupo o combinación de grupos enumerados. La mención de una realización de una variable en la presente incluye esa realización como una sola realización o en combinación con cualquier otra realización o sus porciones.

20 3. Descripción de Compuestos Ilustrativos

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



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es O;

25 Y es O, S, o NR;

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

cada R es independientemente hidrógeno, alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; 30 o

35 dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

40 El anillo A es un arilo de C₃₋₁₀ fusionado, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros fusionado con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros fusionado con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

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

- R² es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂;
- 5 R³ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- cada R⁴ es independientemente -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂;
- 10 R⁵ es alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- 15 R⁶ es hidrógeno, alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- 20 o R⁵ y R⁶, junto con el átomo al cual cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico de 3-8 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 3-8 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- n es 0, 1, o 2; y
- p es 0 o 1.
- En ciertas realizaciones, X es O.
- En ciertas realizaciones, Y es O. En ciertas realizaciones, Y es S. En ciertas realizaciones, Y es NR.
- 25 En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es S. En ciertas realizaciones, Z es SO o SO₂. En ciertas realizaciones, Z es N.
- En ciertas realizaciones, el anillo A es un arilo de C₃₋₁₀ fusionado. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros fusionado. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros fusionado con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros fusionado con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 30 En ciertas realizaciones, el anillo A es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilolo, piridazinilo, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, oxetanilo, o azetidinilo.
- 35 En ciertas realizaciones, el anillo A es fenilo.
- En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, -SR, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂. En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, -SR, -SO₂R, o -SOR. En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)R, -CO₂R, o -C(O)N(R)₂. En ciertas realizaciones, R¹ es -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂.
- 40 En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, y R es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, y R es alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 45 En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, y R es alifático de C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 50 En ciertas realizaciones, R¹ es -OR, y R es arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]biciclodecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncecilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R² es alifático de C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R² es alifático de C₁₋₆ en donde el grupo alifático es un alquilo de C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R² es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R² es alifático de C₁₋₆ en donde el grupo alifático es un alquenilo de C₁₋₆.

En ciertas realizaciones, R² es arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R² es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]biciclodecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncecilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

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

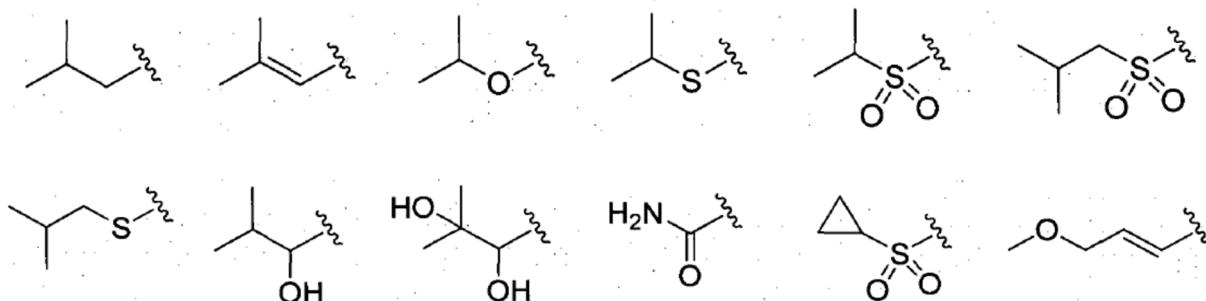
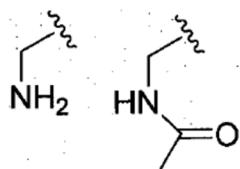
En ciertas realizaciones, R² es F, Cl, Br, I, o haloalquilo.

En ciertas realizaciones, R² es -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂. En ciertas realizaciones, R es alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]biciclodecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncecilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5

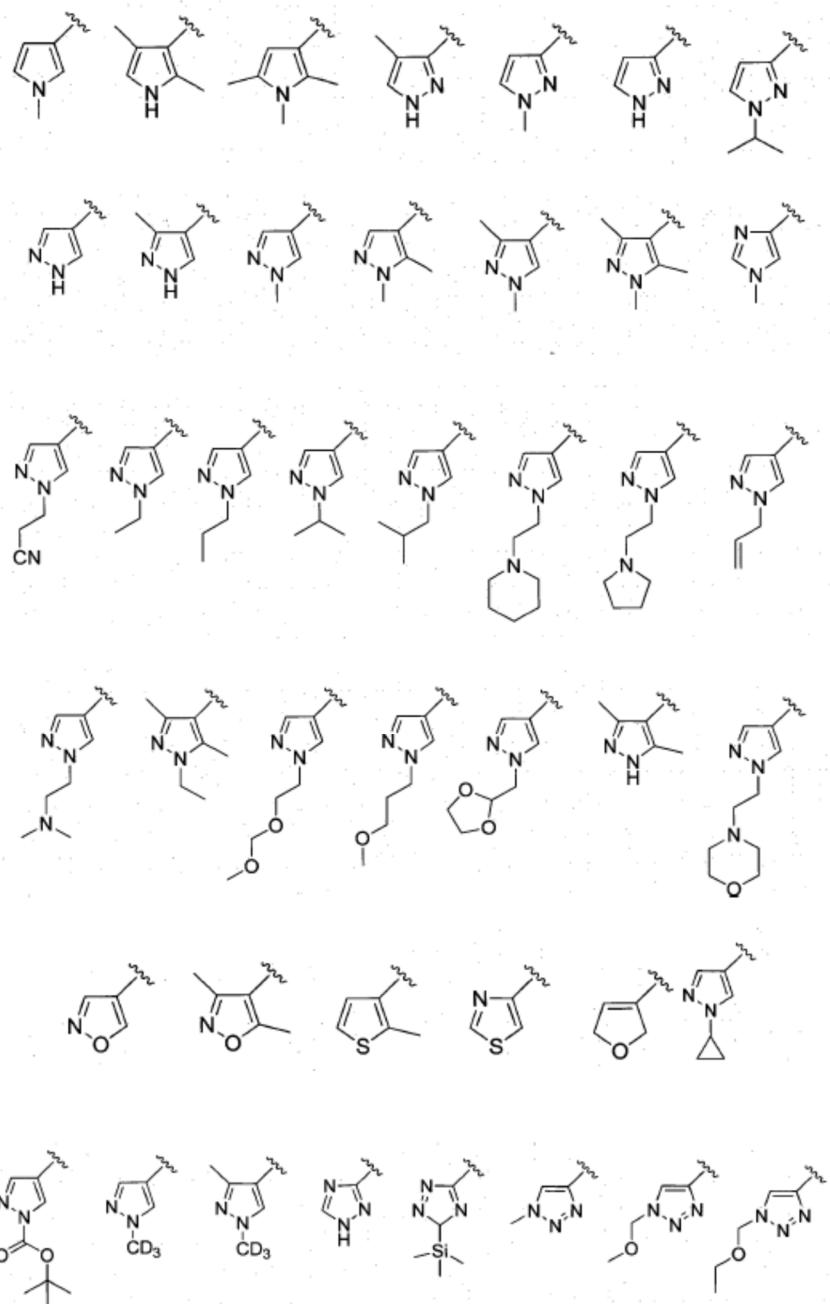
1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tdiazinilo, 1,2,3-tdiazolilo, 1,2,4-tdiazolilo, 1,2,5-tdiazolilo, 1,3,4-tdiazolilo, tianrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncesilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno, Br, CN,

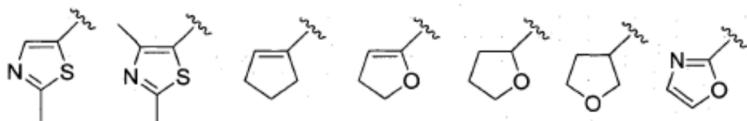
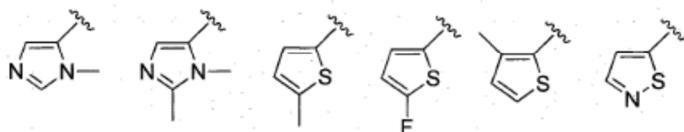
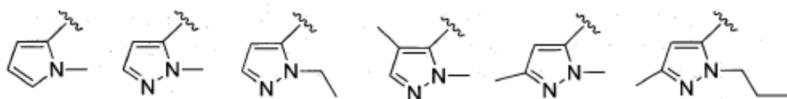


10

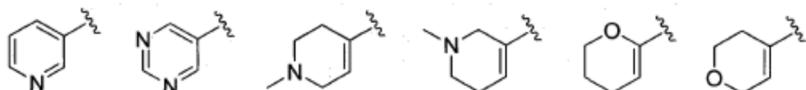
En ciertas realizaciones, R² es



En ciertas realizaciones, R² es



En ciertas realizaciones, R² es



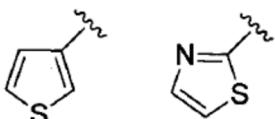
En ciertas realizaciones, R³ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R³ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R³ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

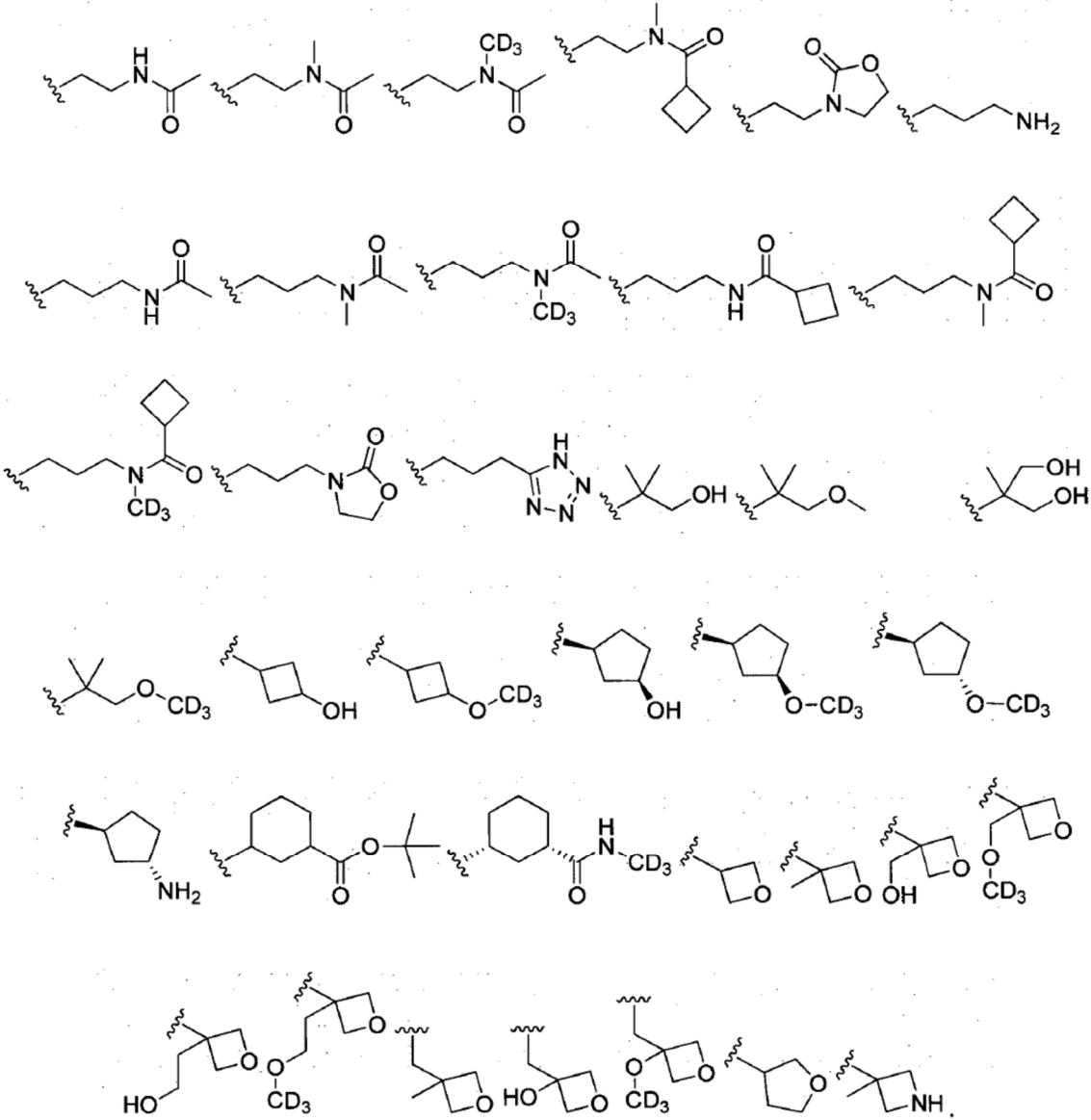
En ciertas realizaciones, R³ es acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotifuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztaiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiiazinilo, dihidrofuro [2,3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinalizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4tiadiazolilo, tian trenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncesilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, es R³ es dihidrofuro [2.3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahydrofuranilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4tiadiazolilo, tian trenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, o xanentoncesilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

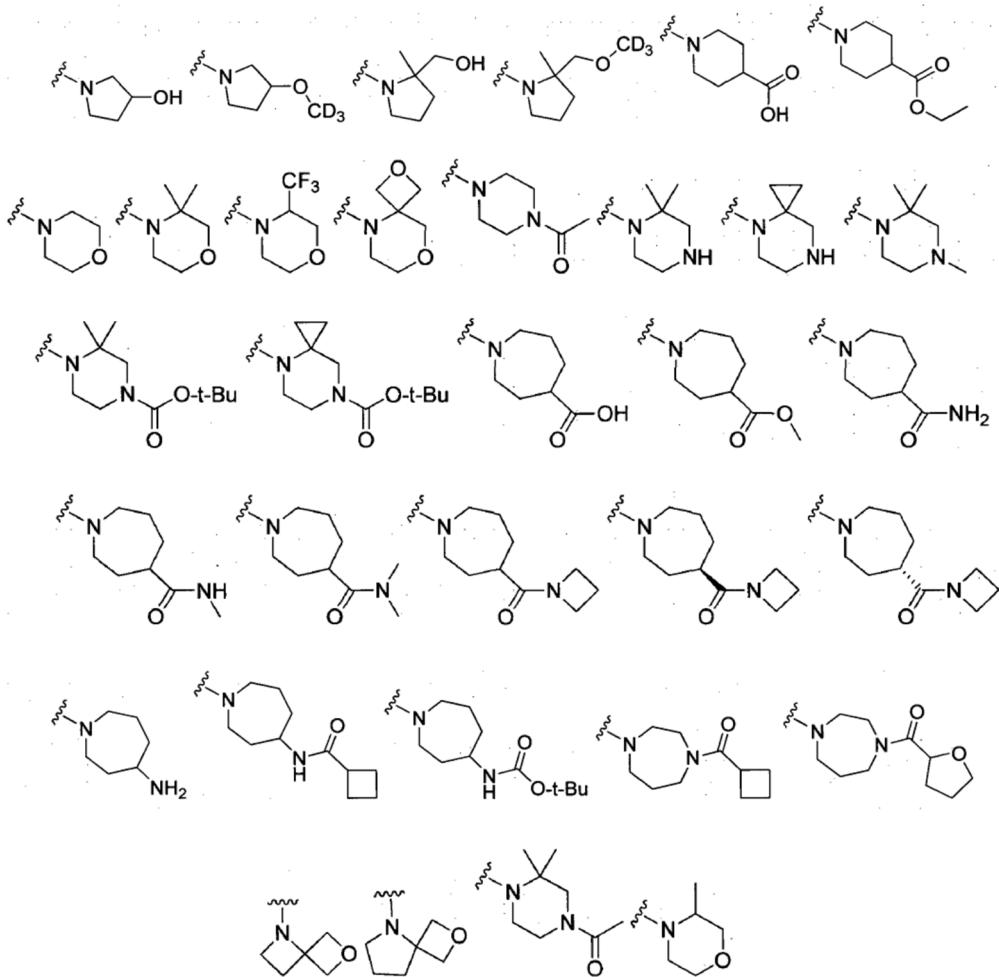
En ciertas realizaciones, R³ es



- En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente hidrógeno.
- En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente un arilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- En ciertas realizaciones, cada R⁴ es independientemente halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁵ es un arilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁵ es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos opcionalmente sustituido independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R⁵ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es alifático de C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁵ es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]bicicloheptadecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolino, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tian trenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentonesilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el átomo al cual cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico 1 de 3-8 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es metilo, t-butilo, o -CD₃.
- En ciertas realizaciones, R⁵ es



En ciertas realizaciones, Z es N y el anillo formado por Z, R⁵y R⁶ es



En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁶ es alifático de C₁₋₆, arilo de C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones, R⁶ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁶ es un arilo de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁶ es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁶ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R⁶ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

10 En ciertas realizaciones, R⁶ es alifático de C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁶ es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

15 En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctanilo, [4.3.0]biciclononanilo, [4.4.0]bicicloheptadecanilo, [2.2.2]biciclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, 20 piridoimidazol, piridotiazol, pridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, 25

quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidinilo, o xanentoncesilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

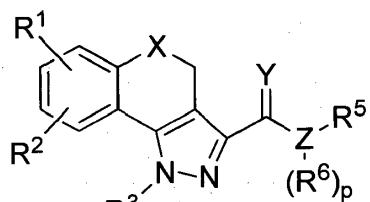
En ciertas realizaciones, R⁶ es metilo, t-butilo, o -CD₃.

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

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

En ciertas realizaciones, cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Z, n, y p es como se define y describe en las realizaciones, 10 clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

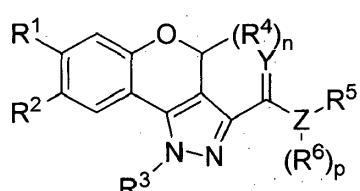
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-a,



I-a;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Z, y p es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

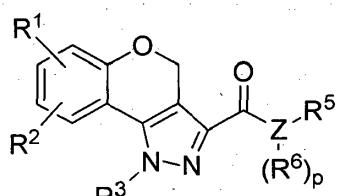
15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-b,



I-b;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, Z, n, y p es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

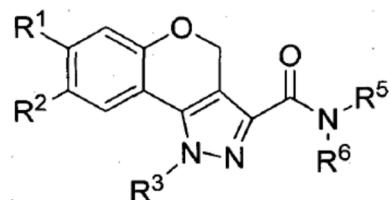
En ciertas realizaciones, el compuesto es de la fórmula I-c:



I-c;

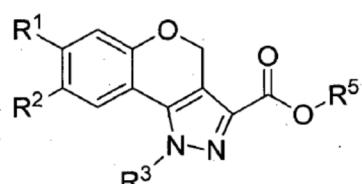
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁵, R⁶, Z, y p es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

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



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁵, y R⁶ es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

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

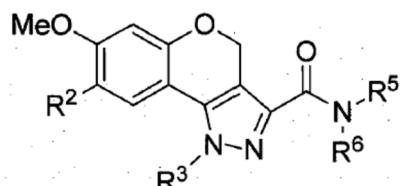


I-e;

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, y R⁵ es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

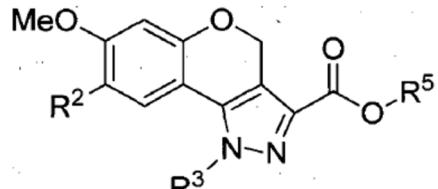
En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-f:



I-f;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R², R³, R⁵, y R⁶ es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

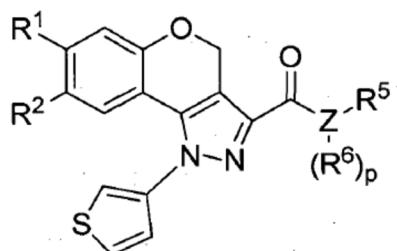
En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-g:



I-g;

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R², R³, y R⁵ es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

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

**I-h;**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R⁵, R⁶, Z, y p es como se define y describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en la presente, individualmente o en combinación.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-f, en donde R² es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; que está opcionalmente sustituido; R³ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y Z es N.

En ciertas realizaciones, R⁵ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el átomo al cual cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico 1 de 3-8 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R⁶ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

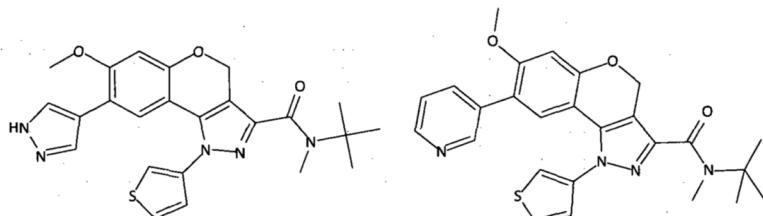
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-h, en donde R¹ es -OR y R es alifático de C₁₋₆; R² es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; que está opcionalmente sustituido; y Z es N.

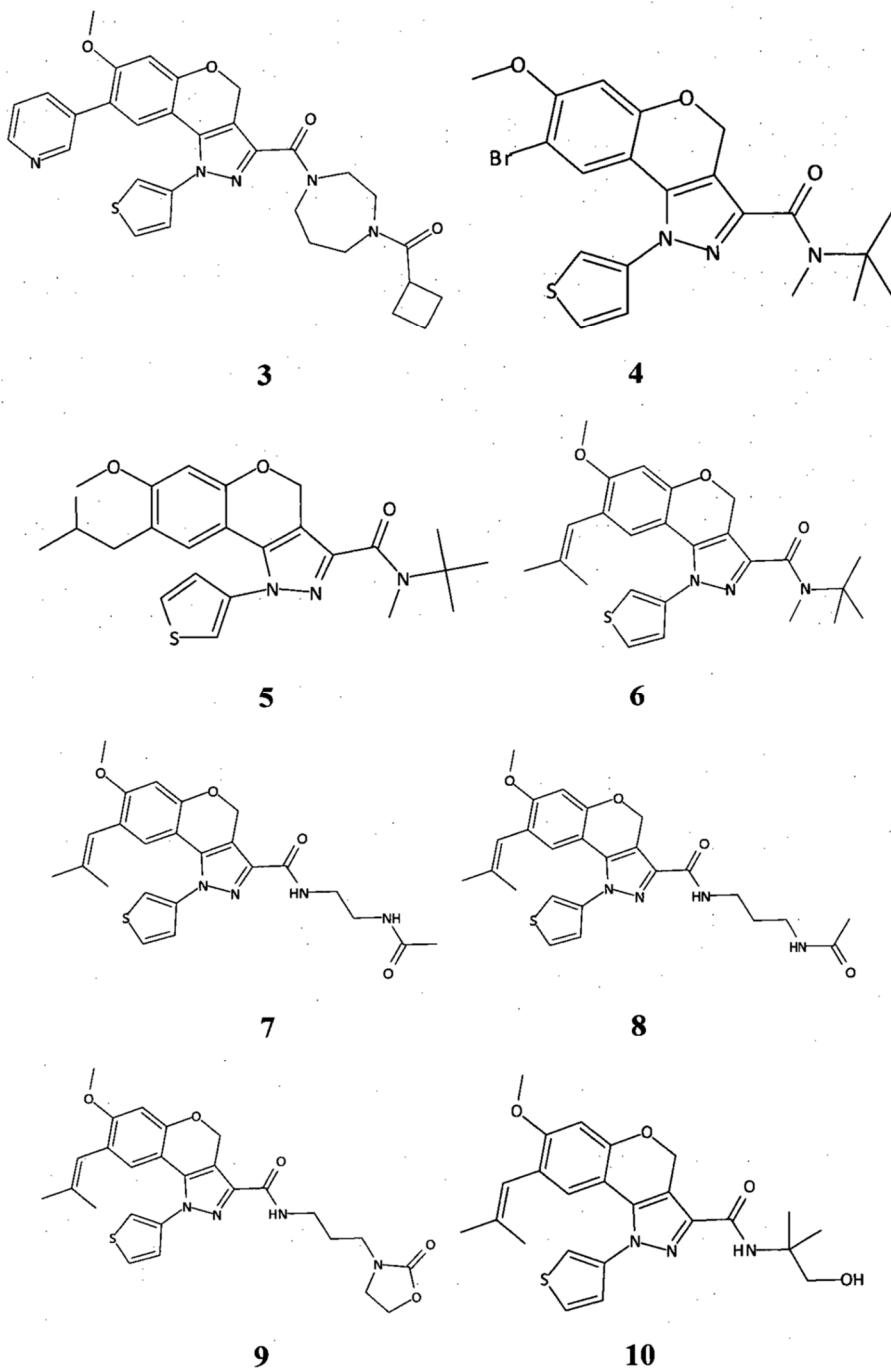
En ciertas realizaciones, R⁵ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

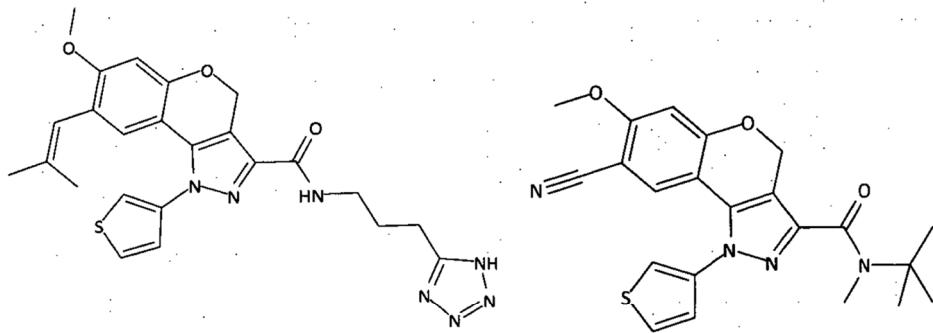
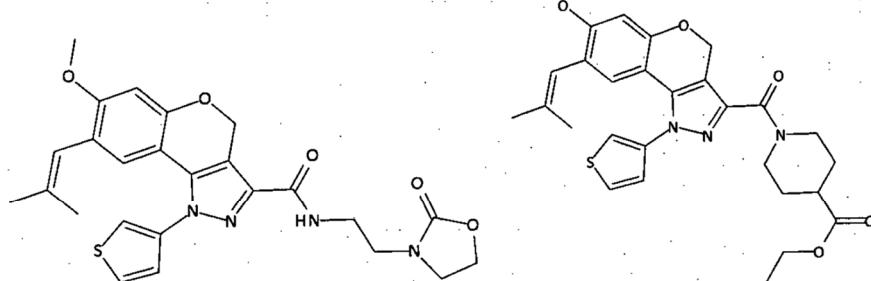
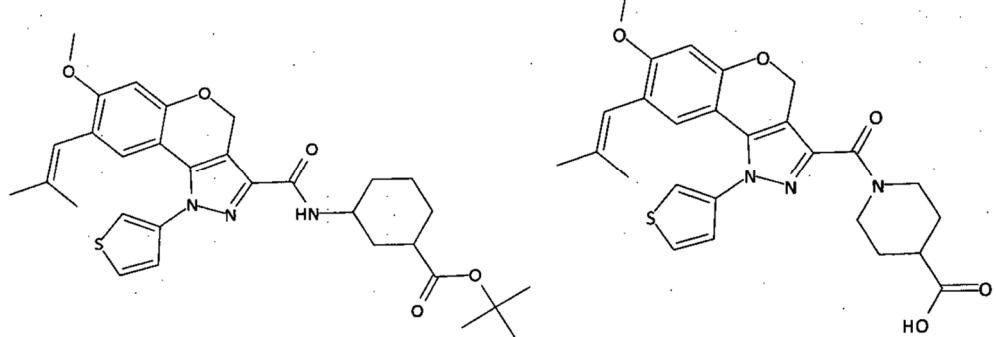
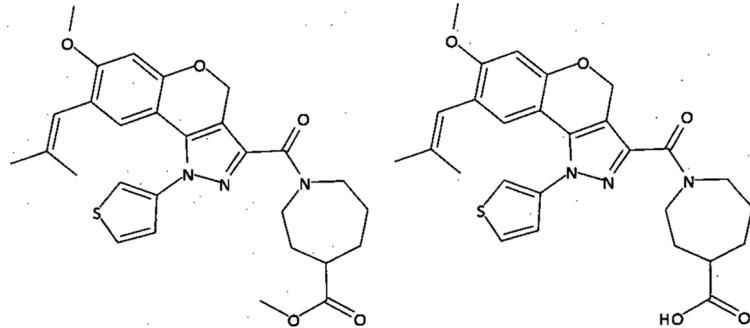
En ciertas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el átomo al cual cada uno está unido, forman un anillo heterocíclico 1 de 3-8 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que está opcionalmente sustituido.

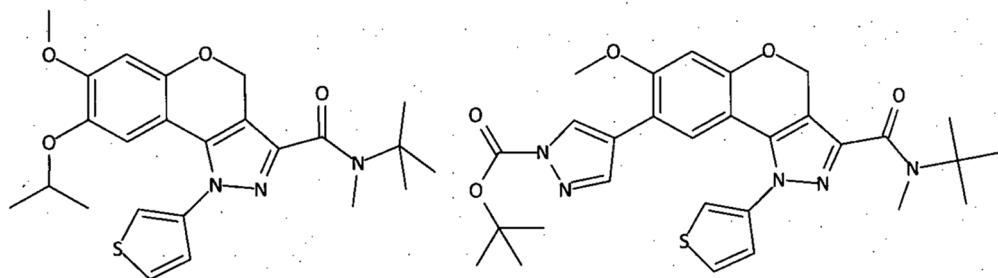
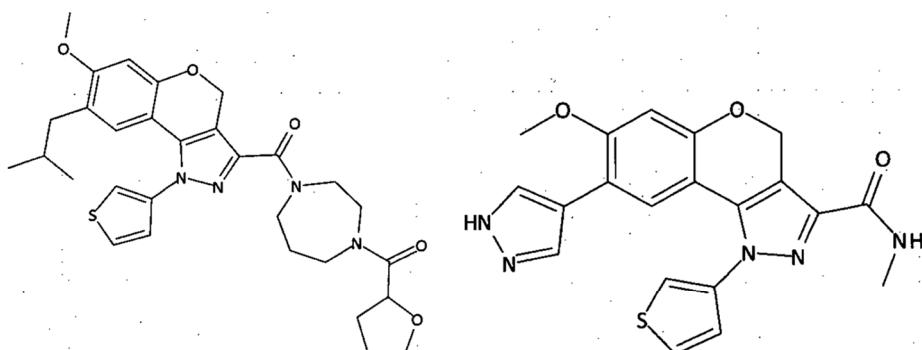
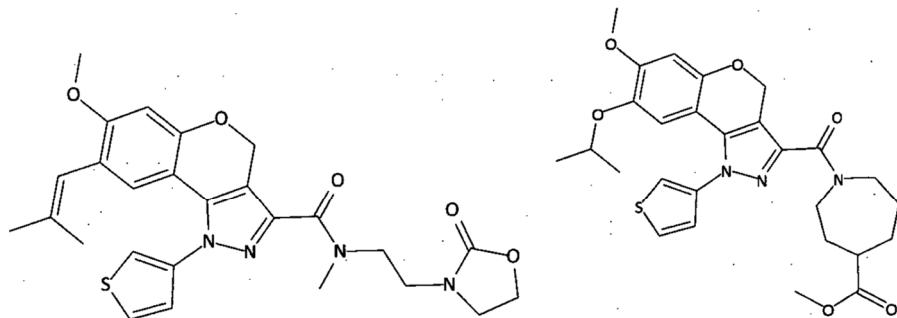
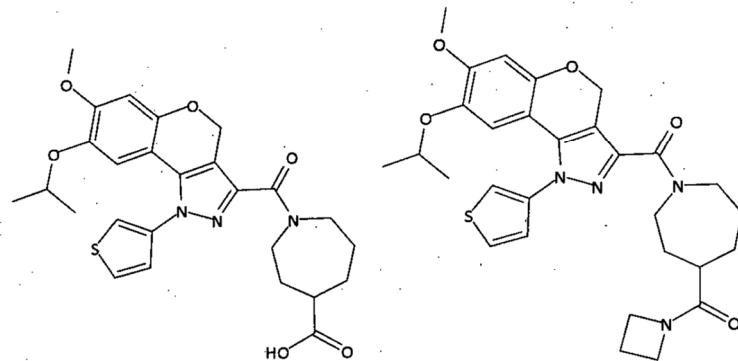
En ciertas realizaciones, R⁶ es un alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

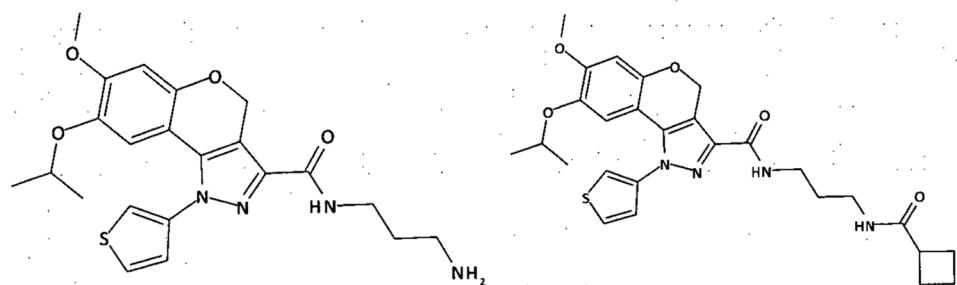
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1:

Tabla 1**1****2**

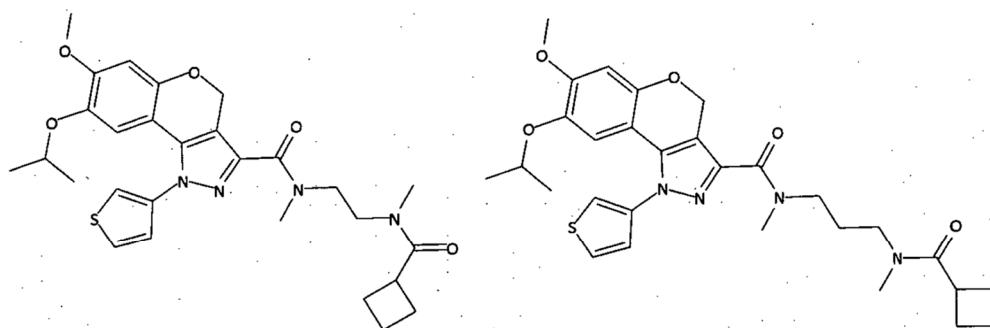


**11****12****13****14****15****16****17****18**

**19****20****21****22****23****24****25****26**

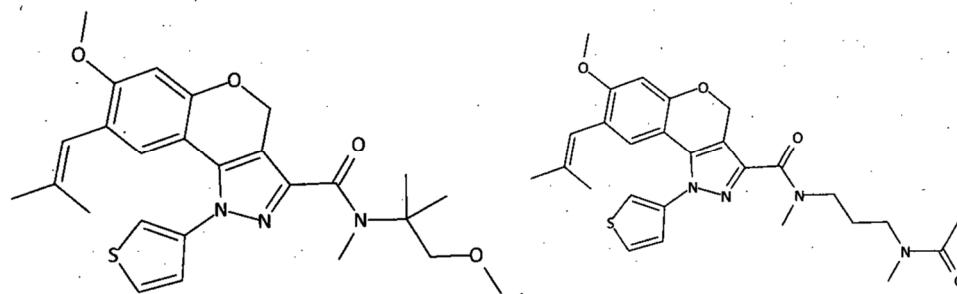


27

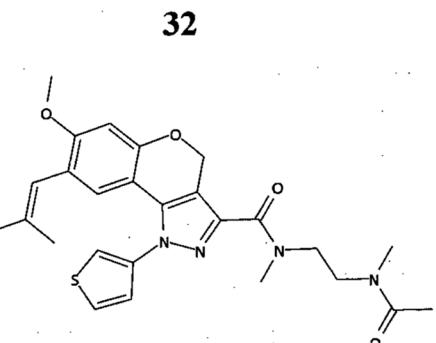


29

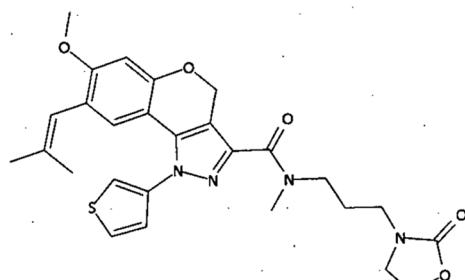
30



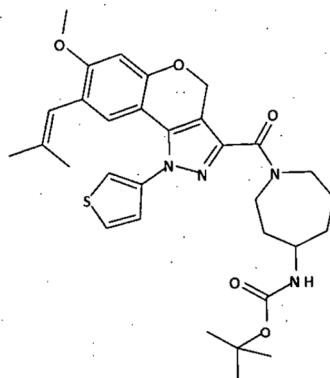
31



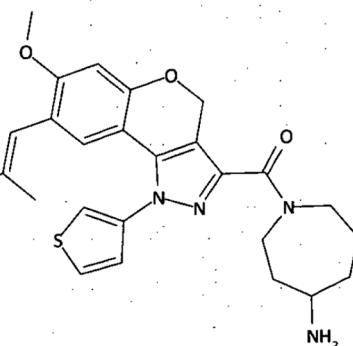
33



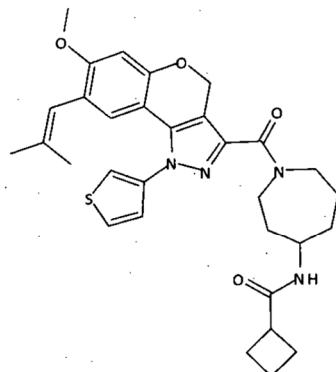
34



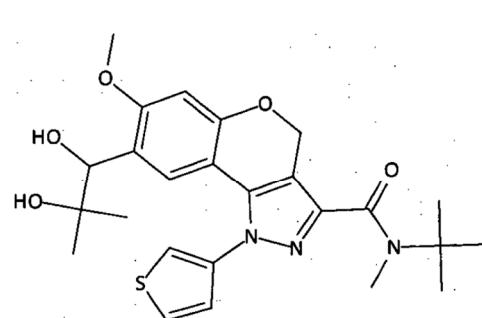
35



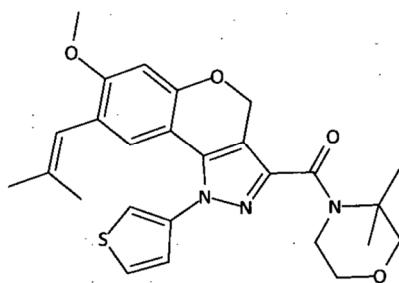
36



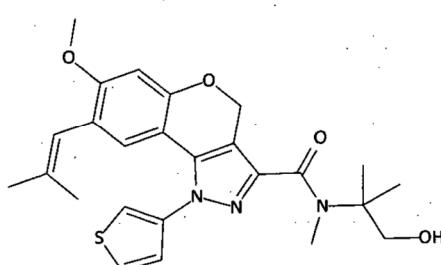
37



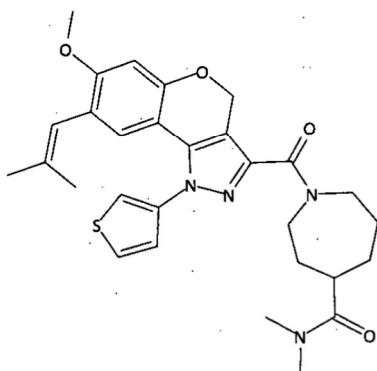
38



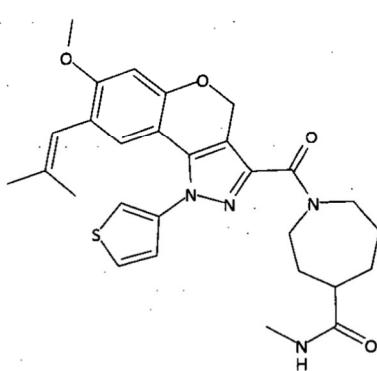
39



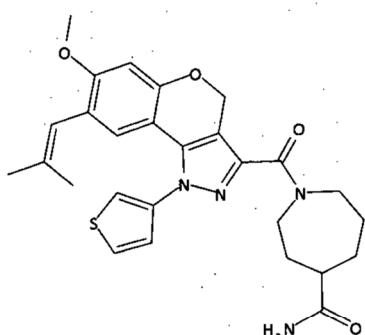
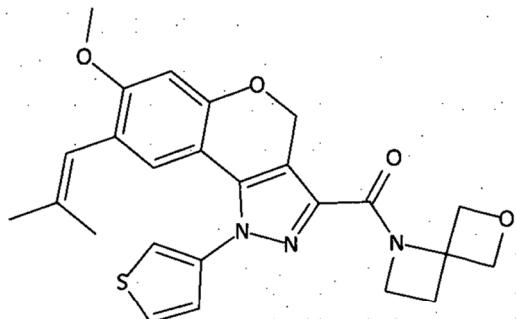
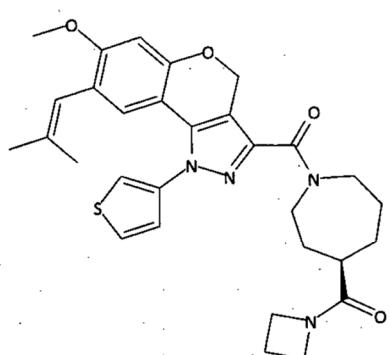
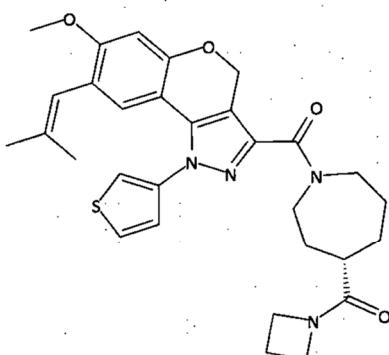
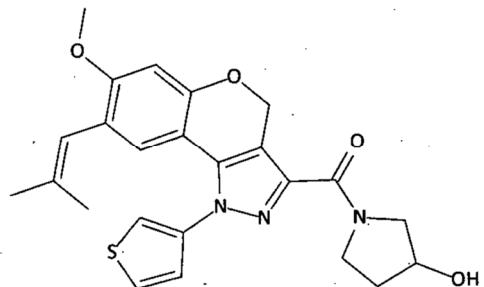
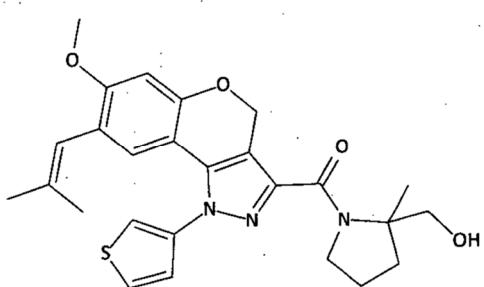
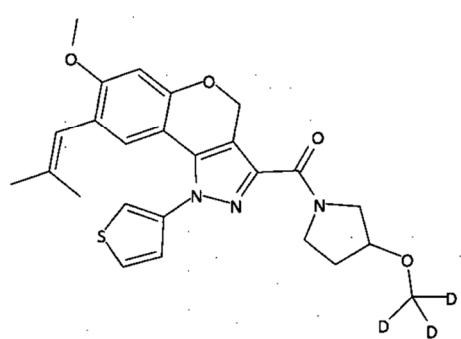
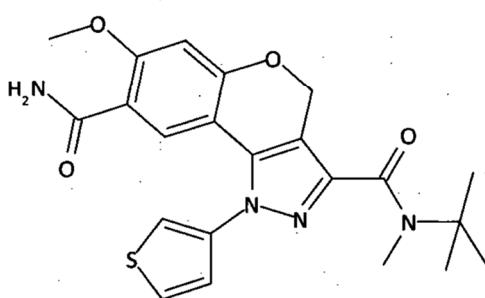
40

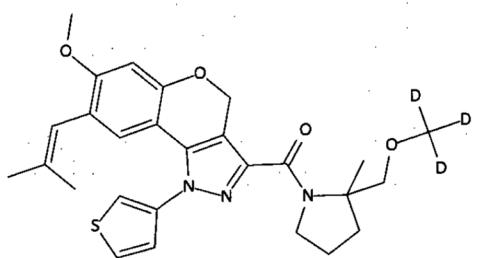
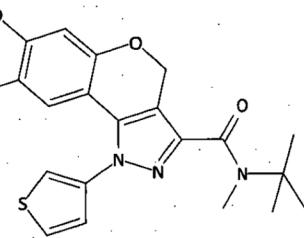
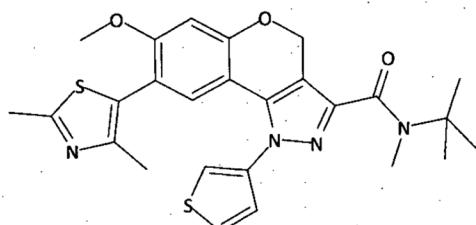
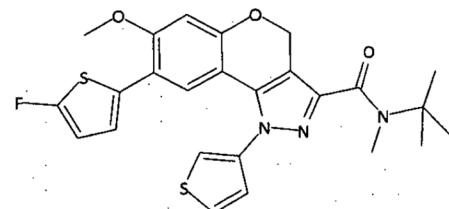
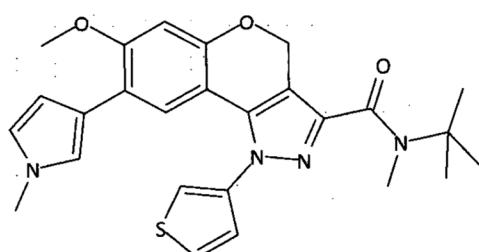
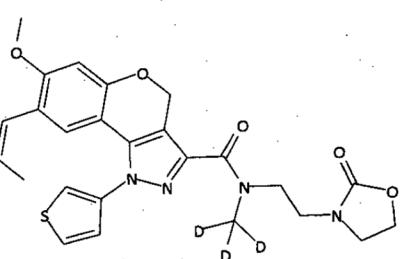
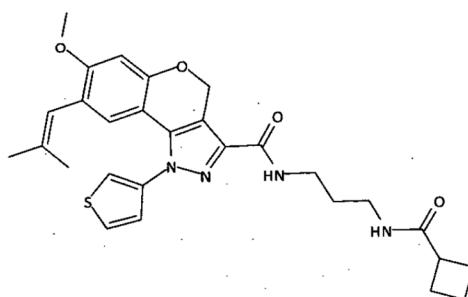
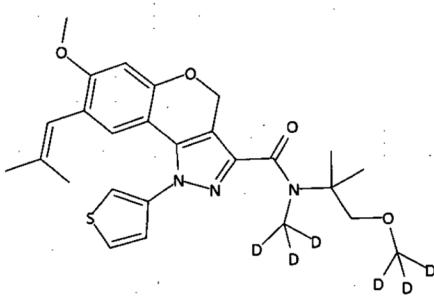
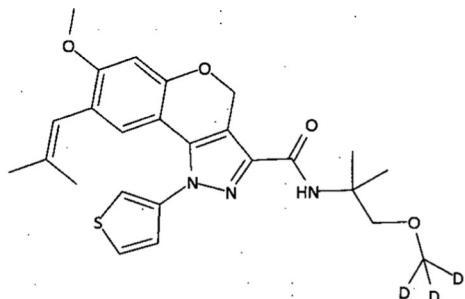
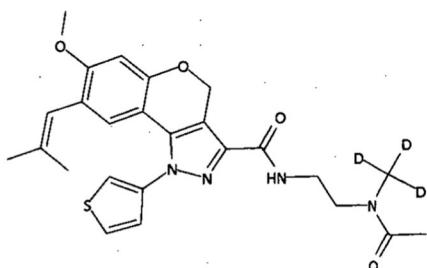


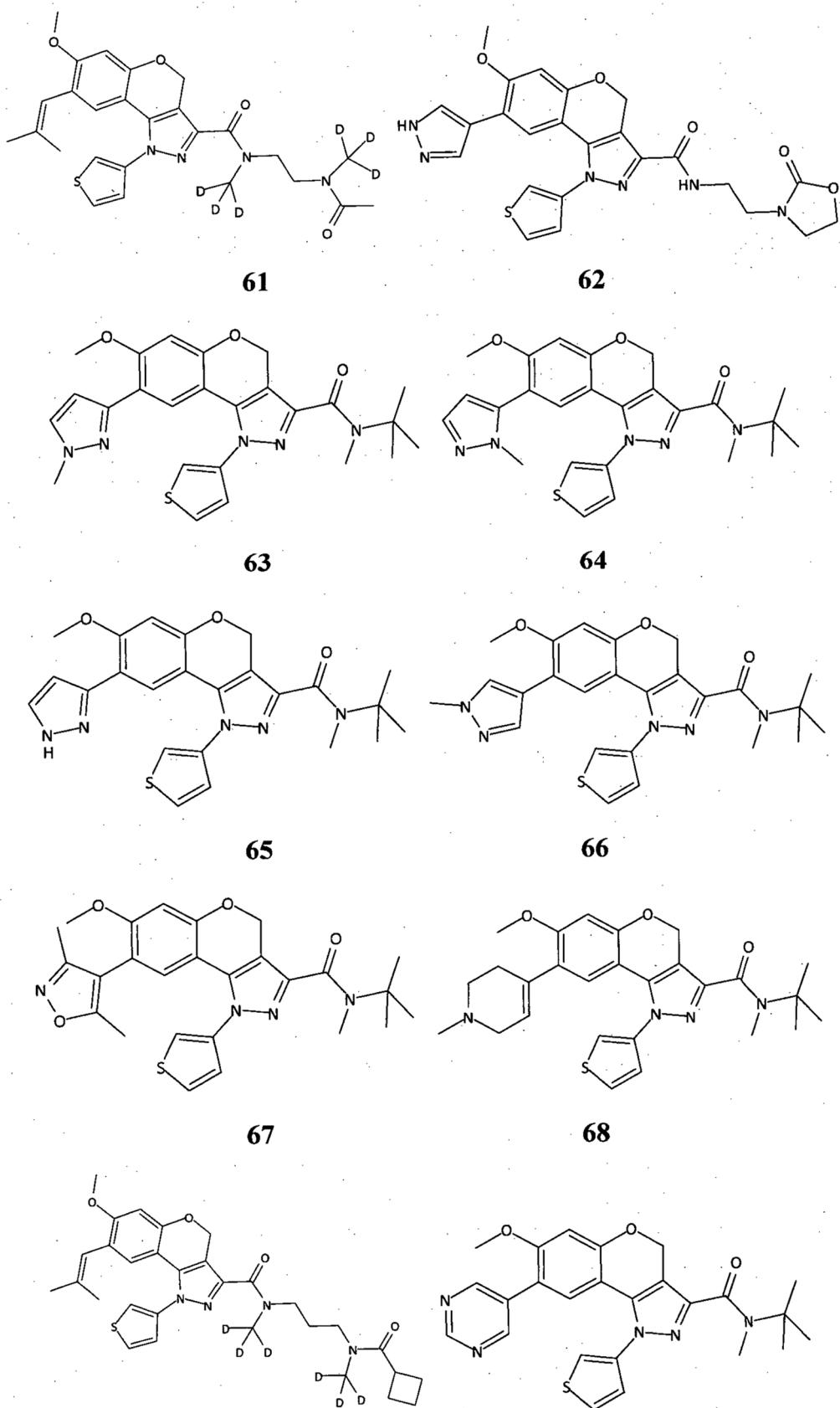
41

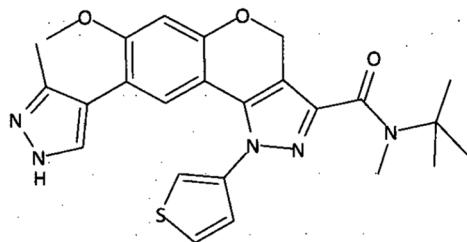
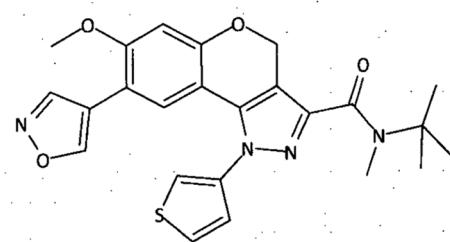
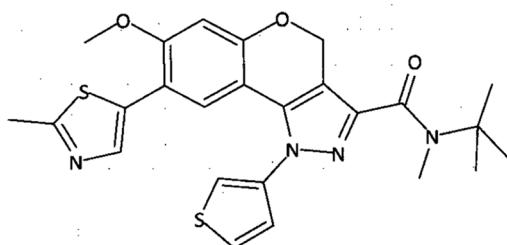
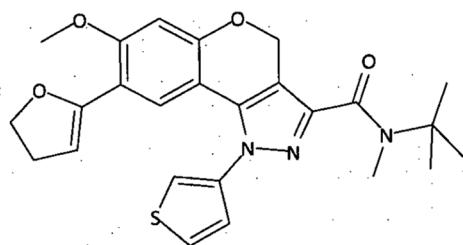
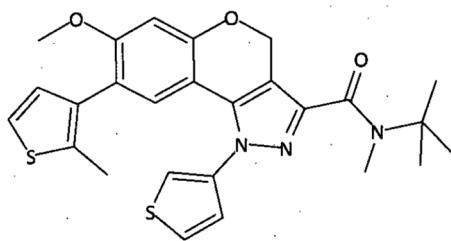
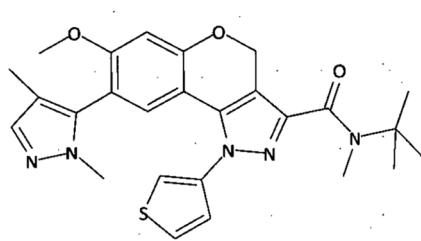
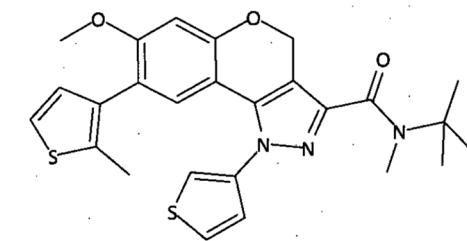
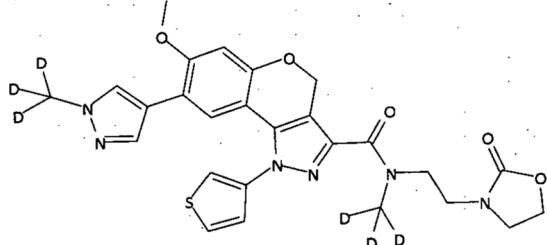
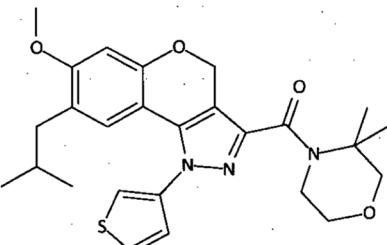
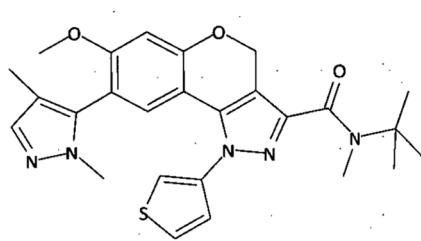
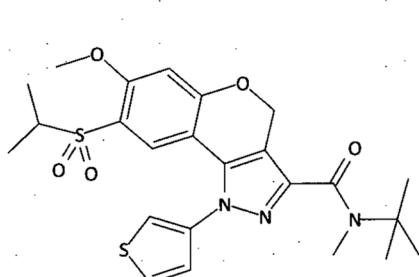
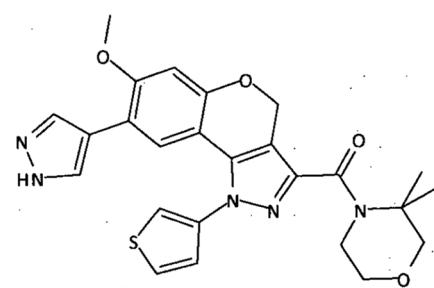


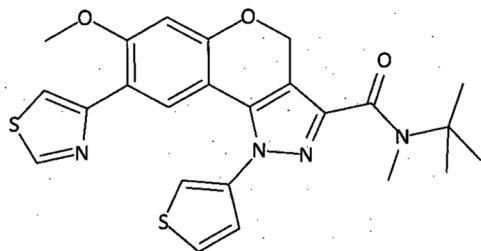
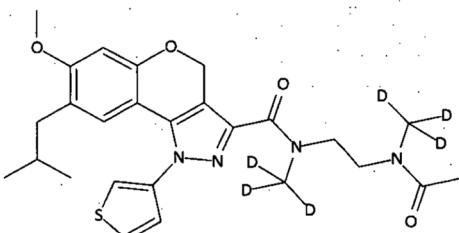
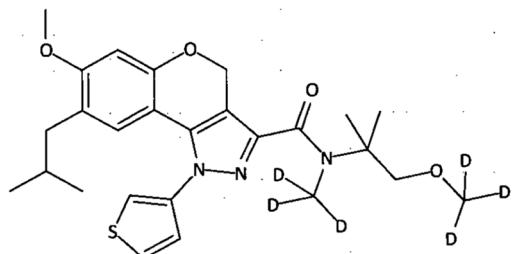
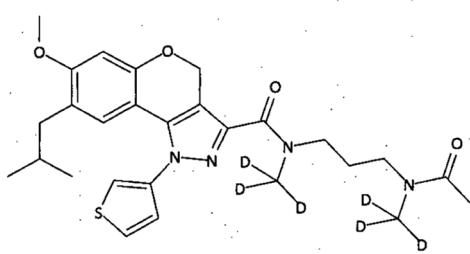
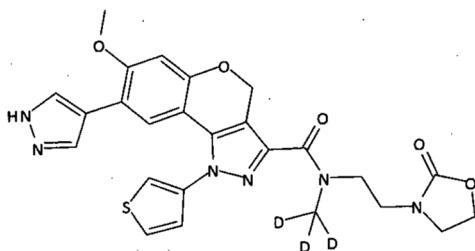
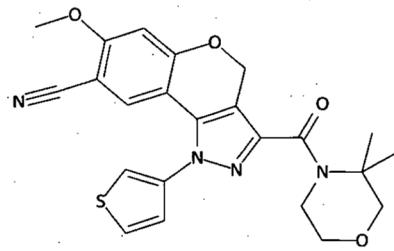
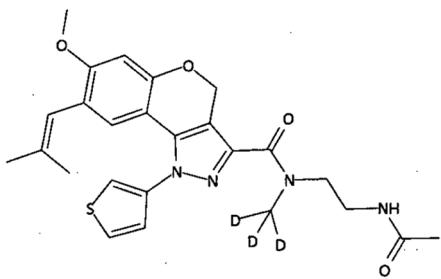
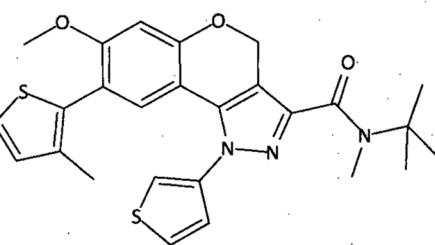
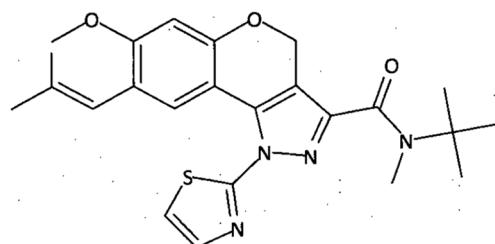
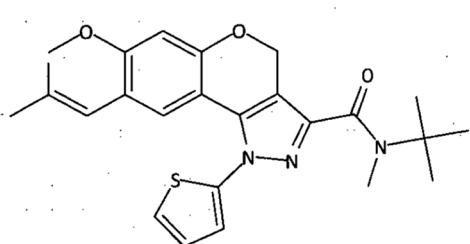
42

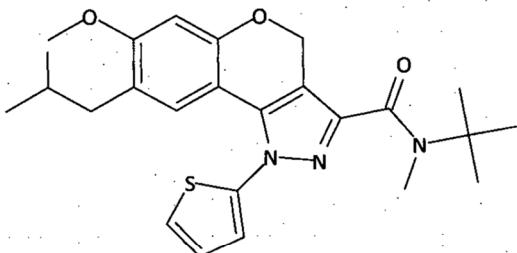
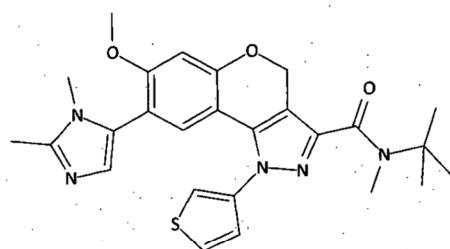
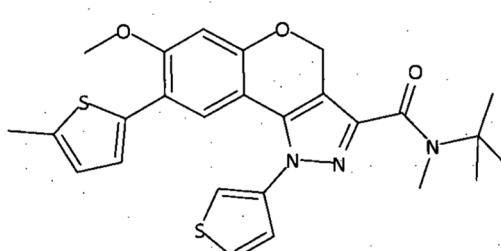
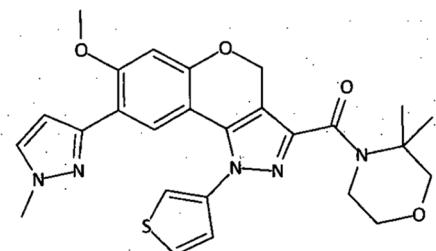
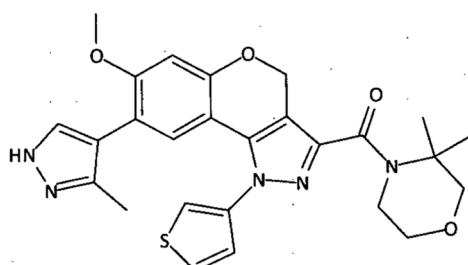
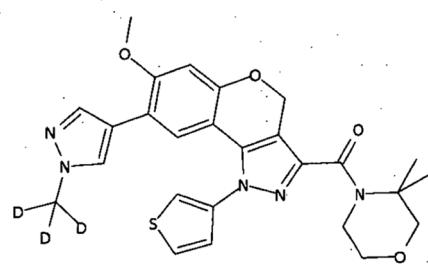
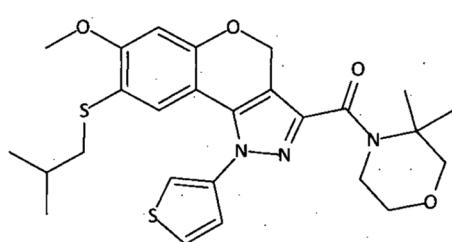
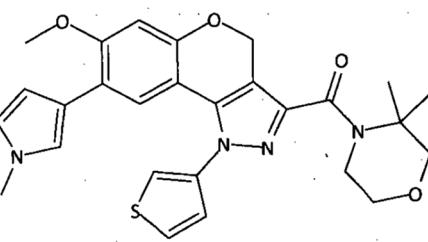
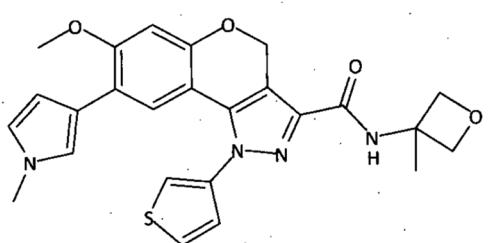
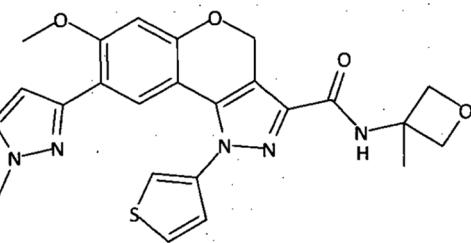
**43****44****45****46****47****48****49****50**

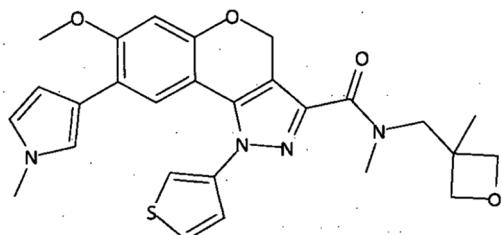
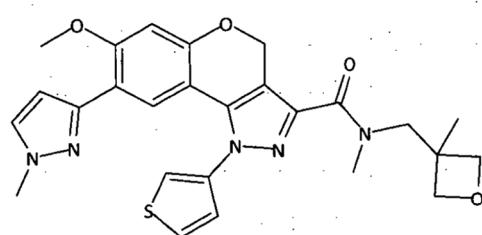
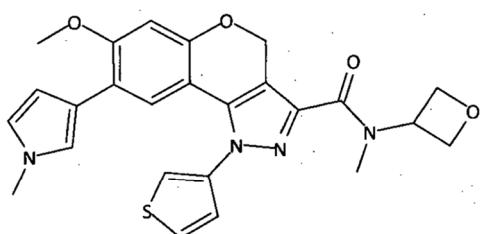
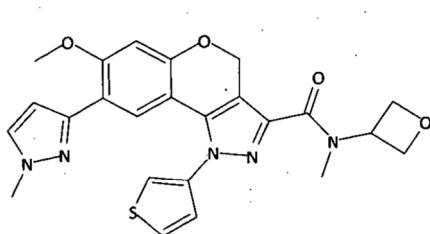
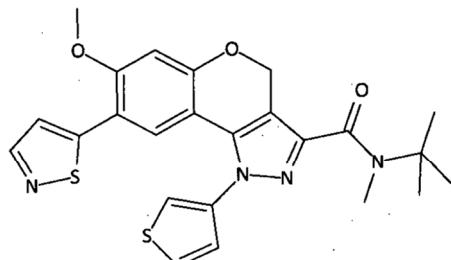
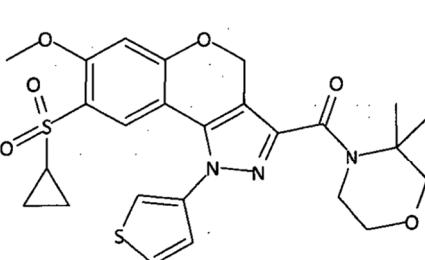
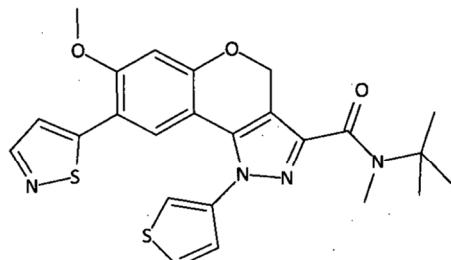
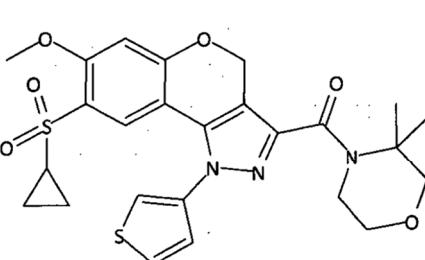
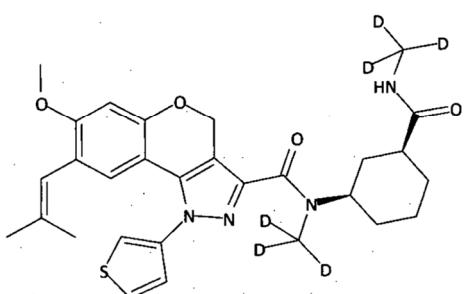
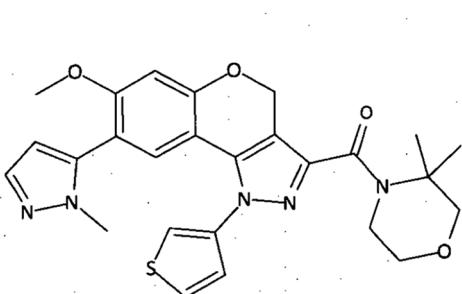
**51****52****53****54****55****56****57****58****59****60**

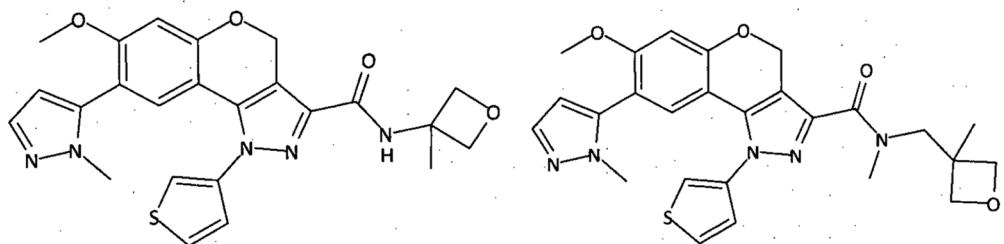
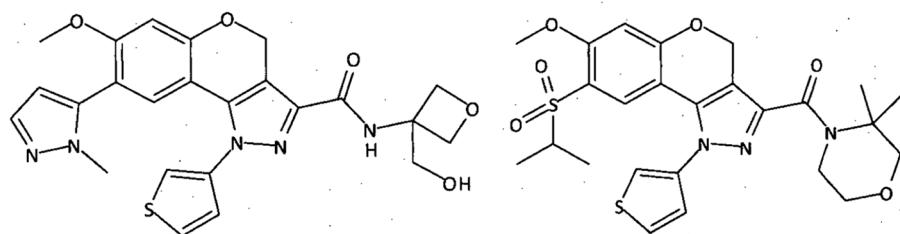
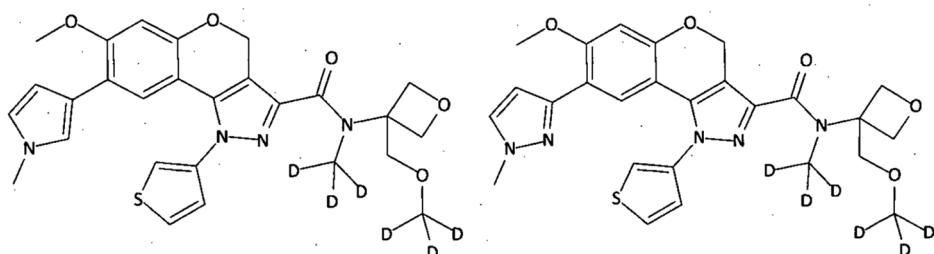
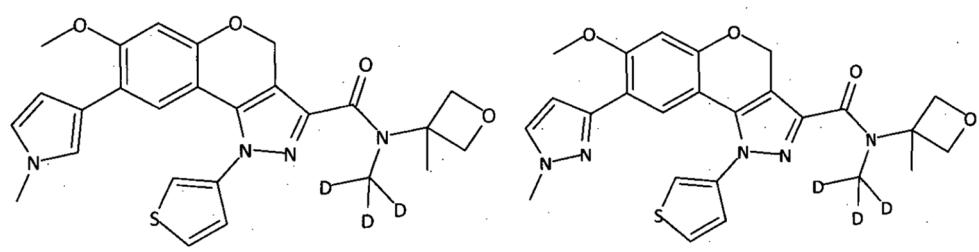
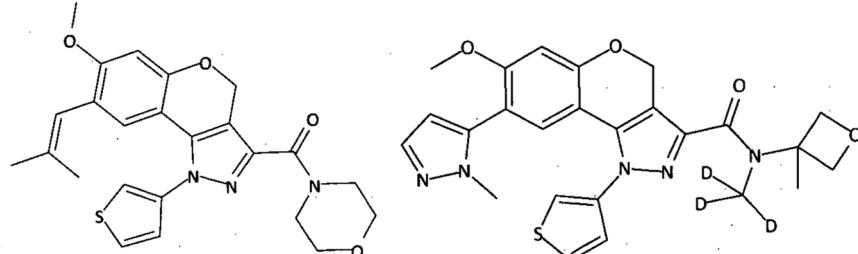


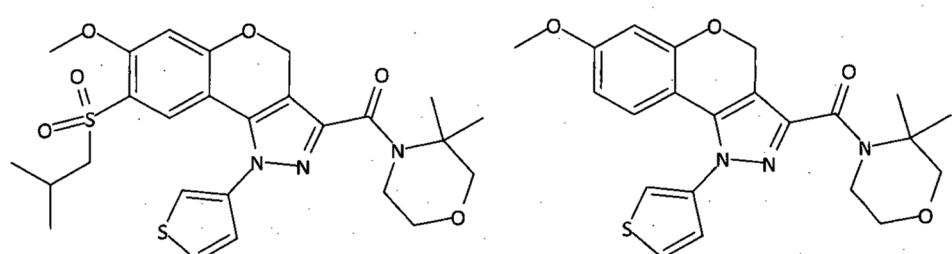
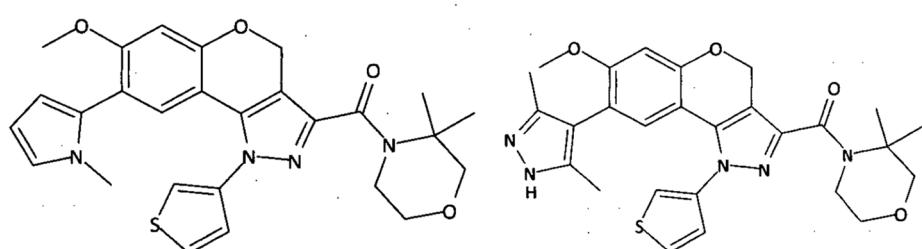
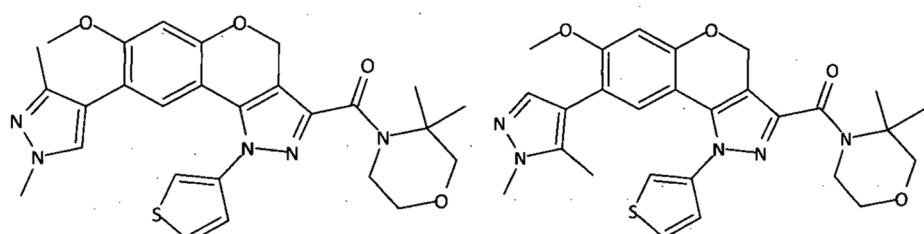
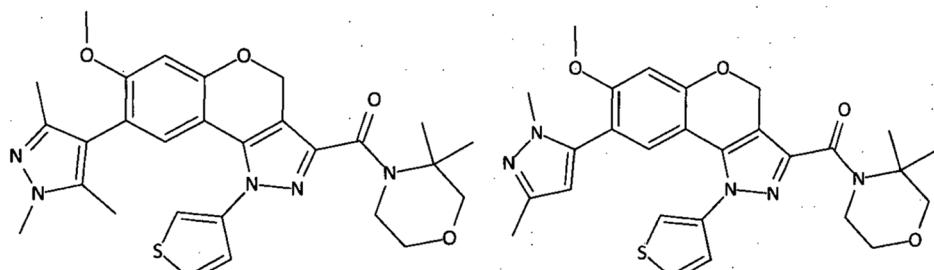
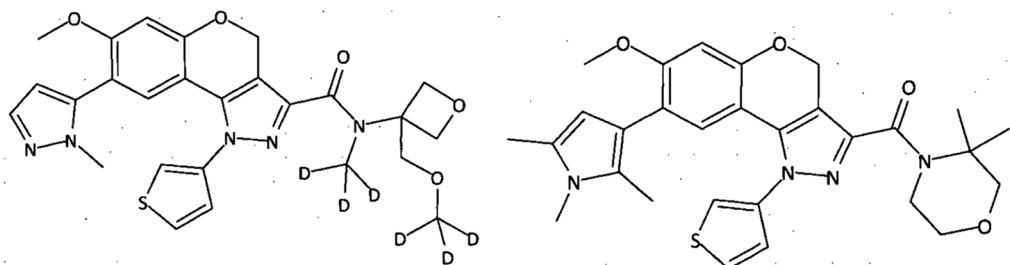
69**70****71****72****73****74****75****76****77****78**

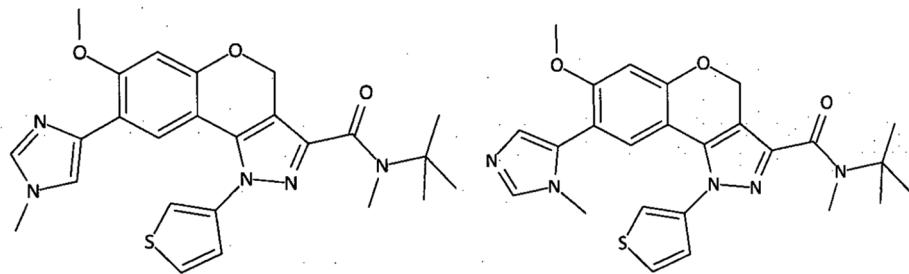
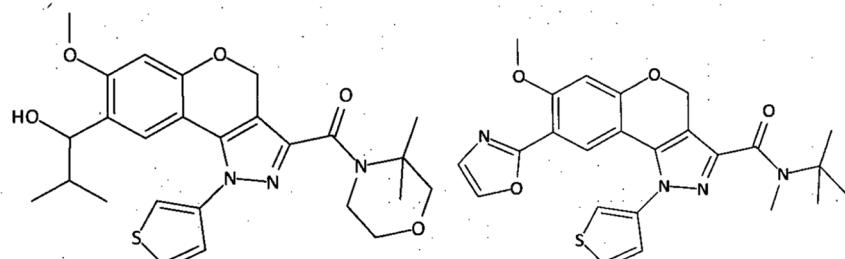
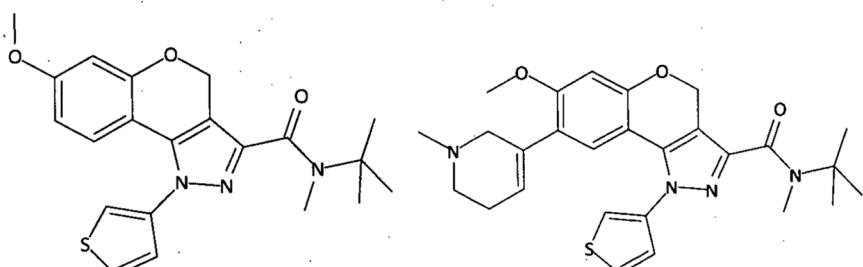
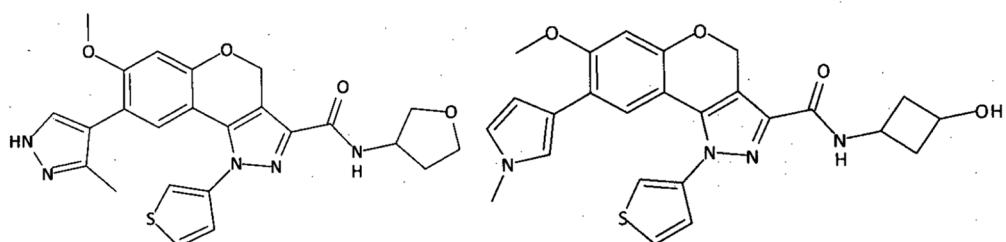
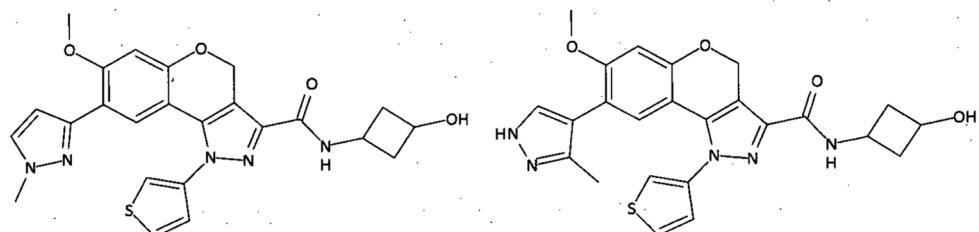
79**80****81****82****83****84****85****86****87****88**

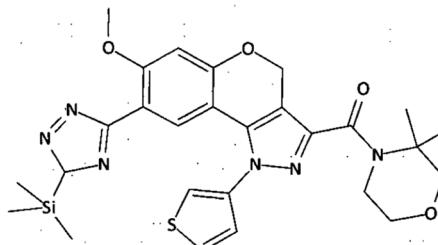
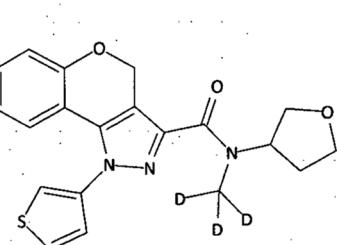
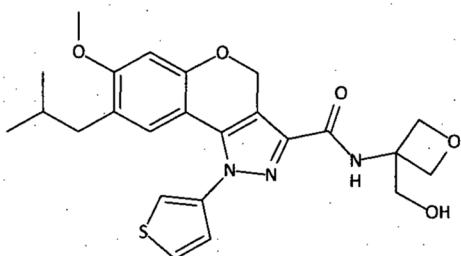
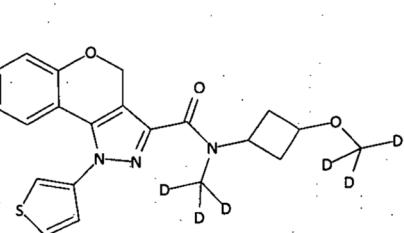
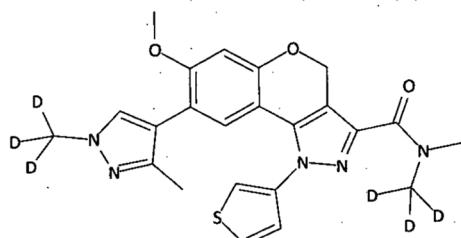
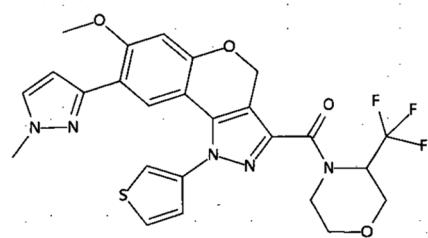
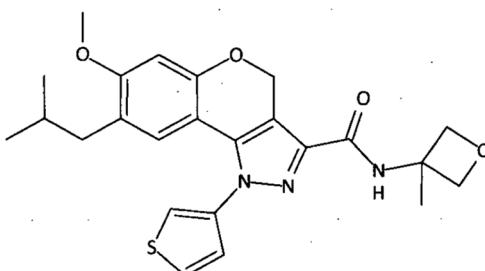
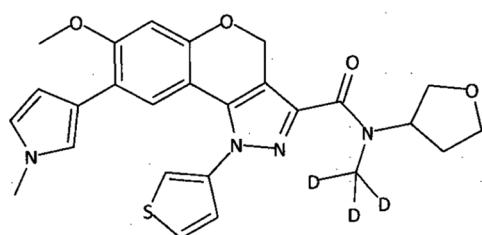
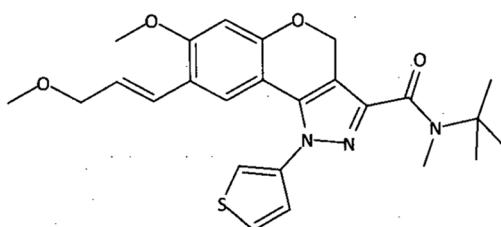
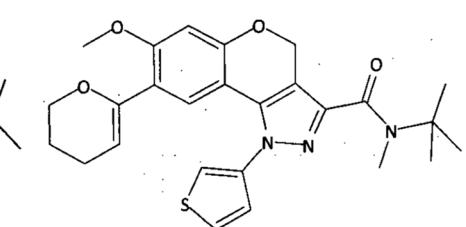
89**90****91****92****93****94****95****96****97****98**

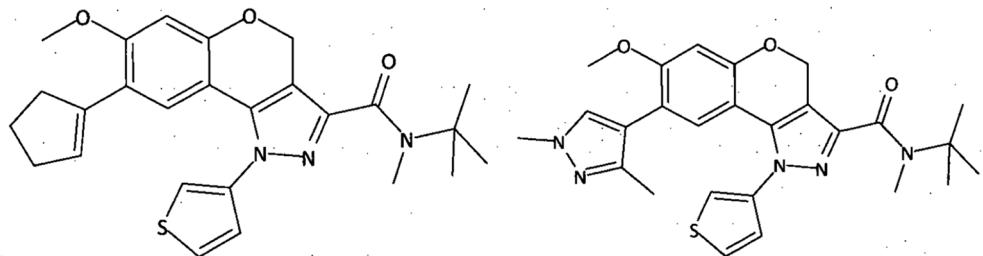
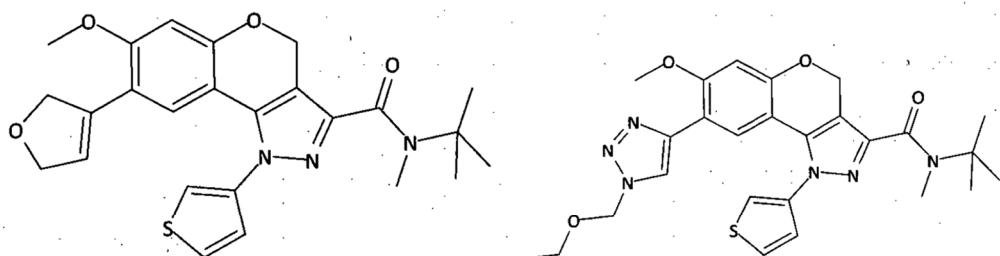
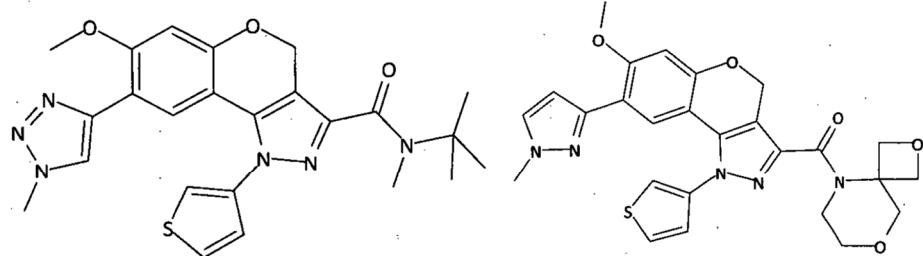
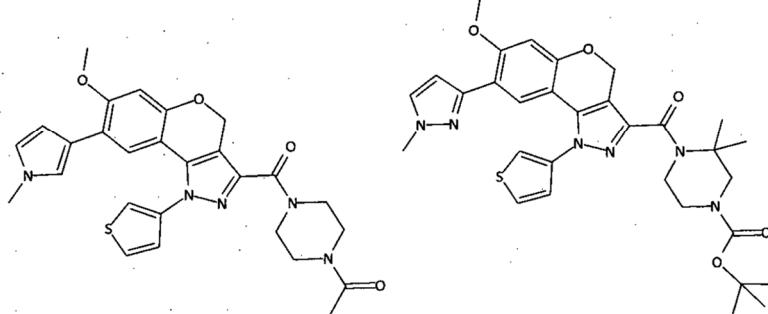
99**100****101****102****103****104****105****106****107****108**

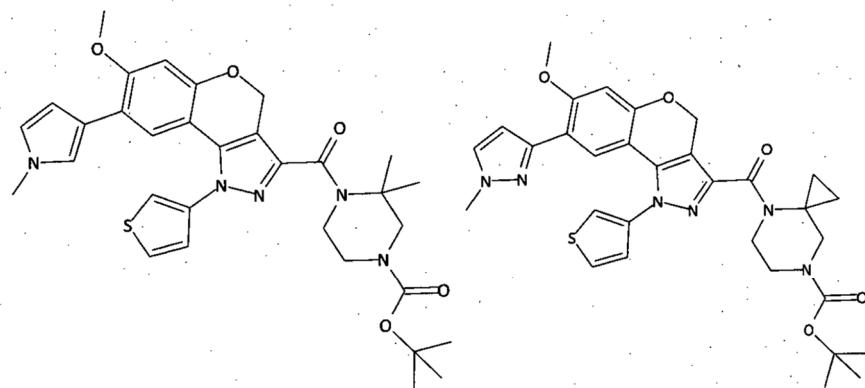
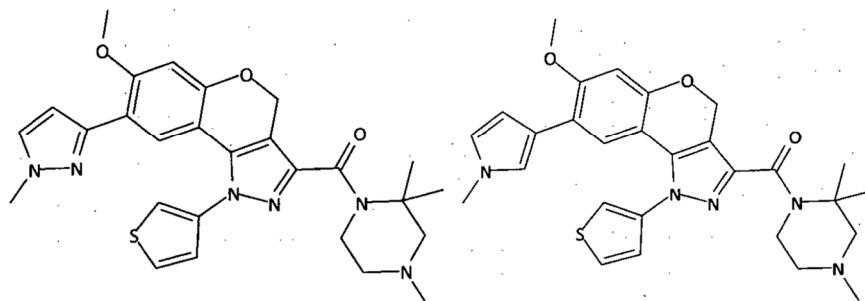
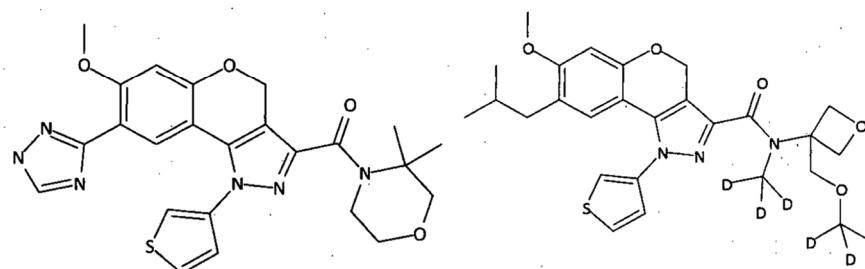
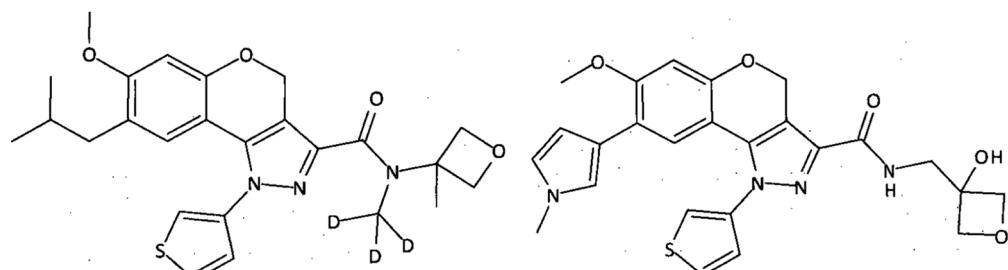
**109****110****111****112****113****114****115****116****117****118**

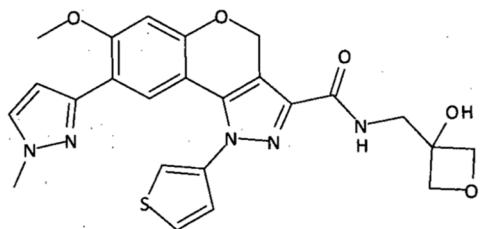
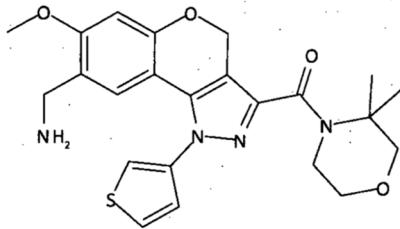
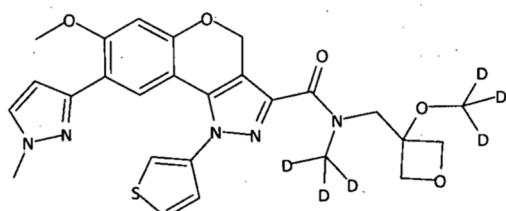
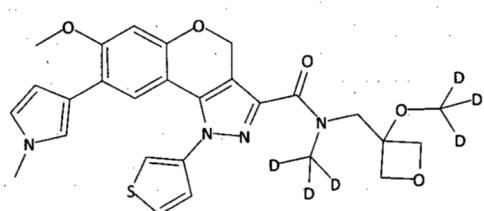
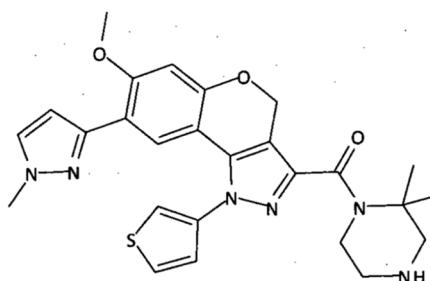
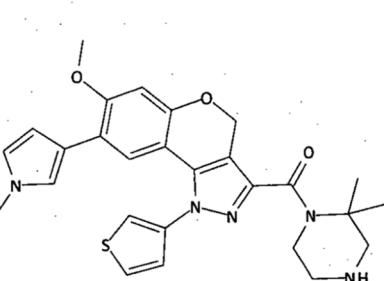
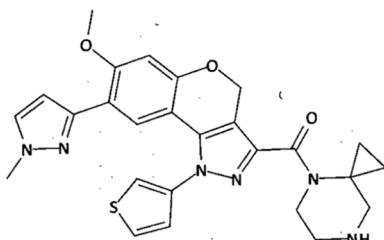
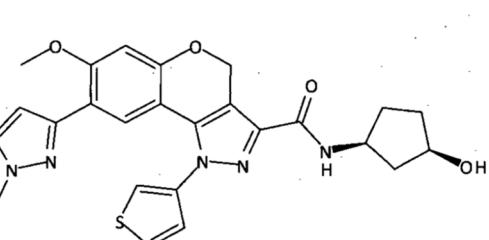
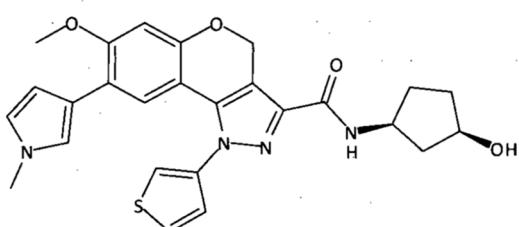
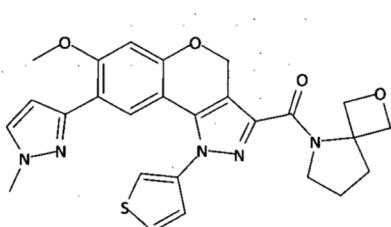


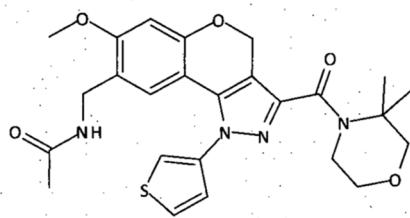
**129****130****131****132****133****134****135****136****137****138**

**139****140****141****142****143****144****145****146****147****148**

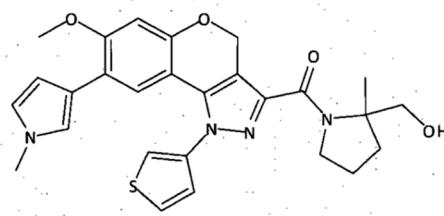
**149****150****151****152****153****154****155****156**

**157****158****159****160****161****162****163****164**

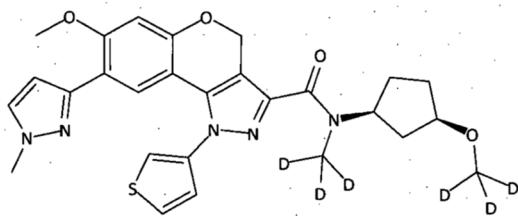
**165****166****167****168****169****170****171****172****173****174**



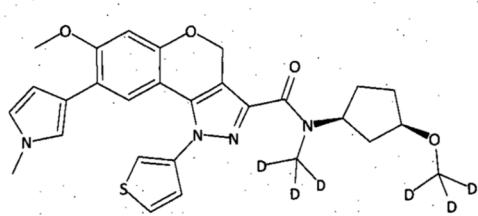
175



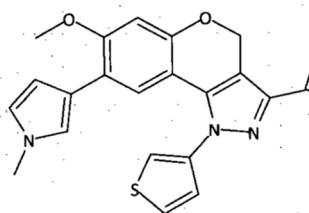
176



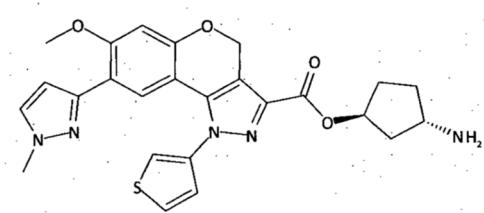
177



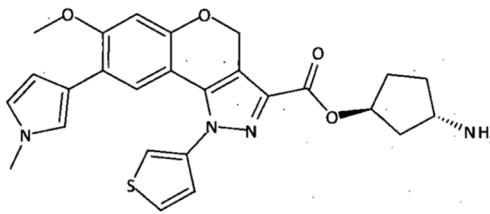
178



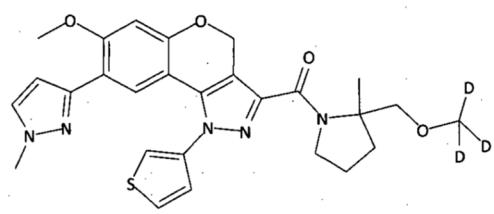
179



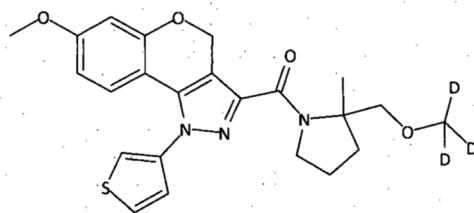
180



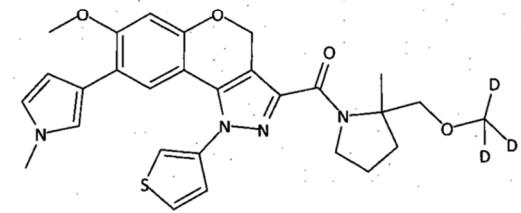
181



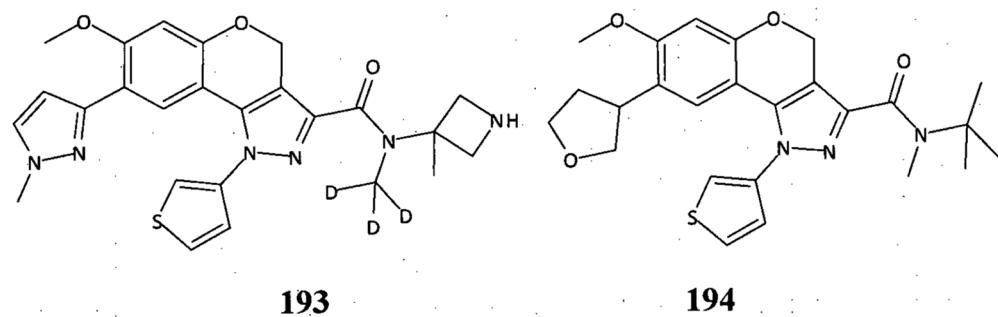
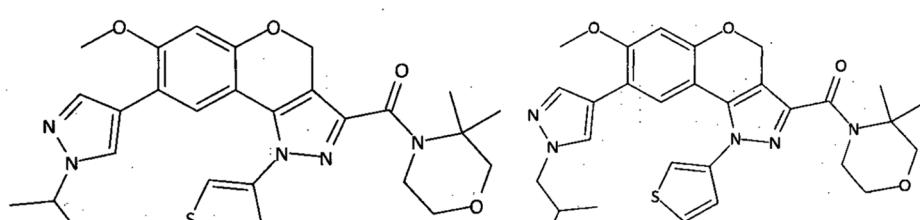
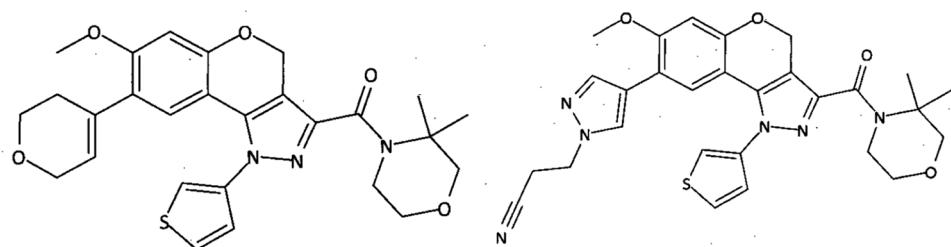
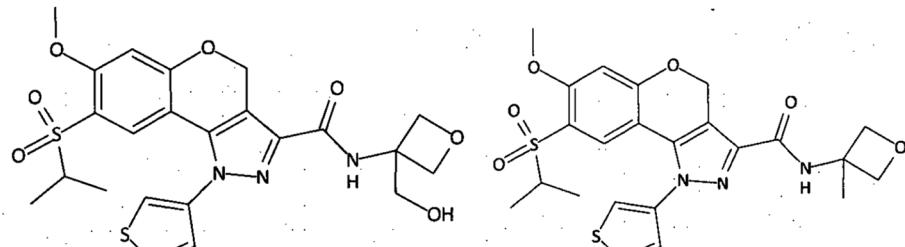
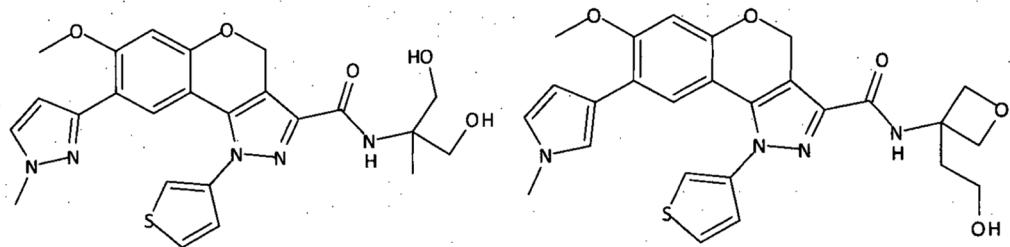
182

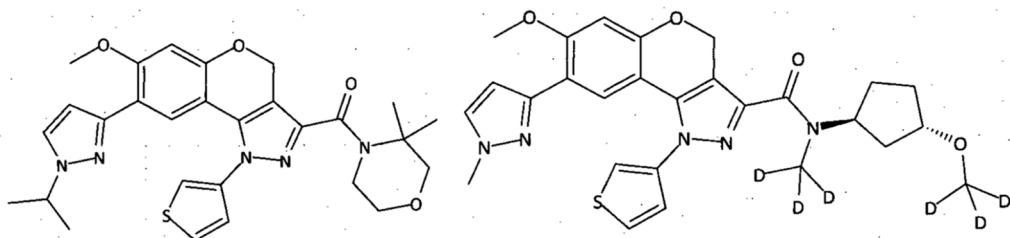


183



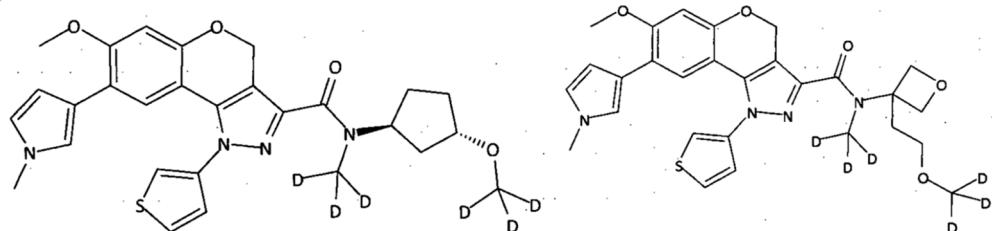
184





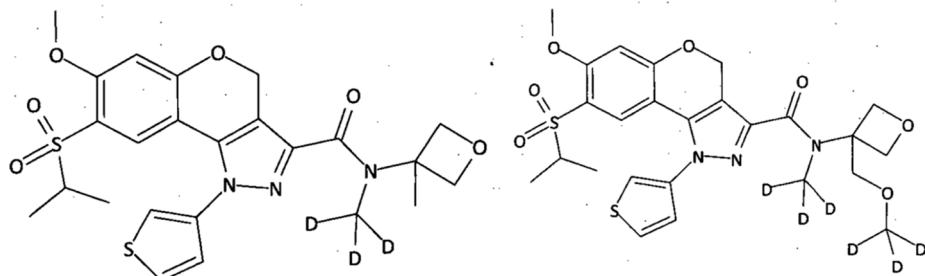
195

196



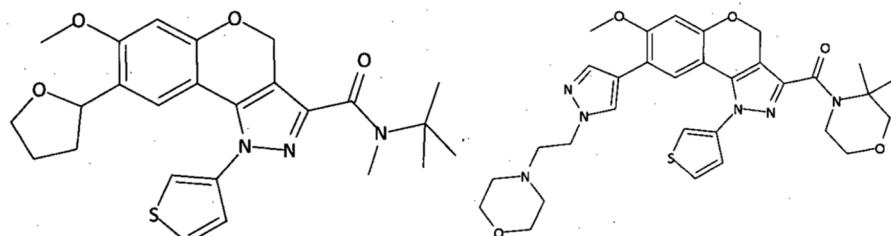
197

198



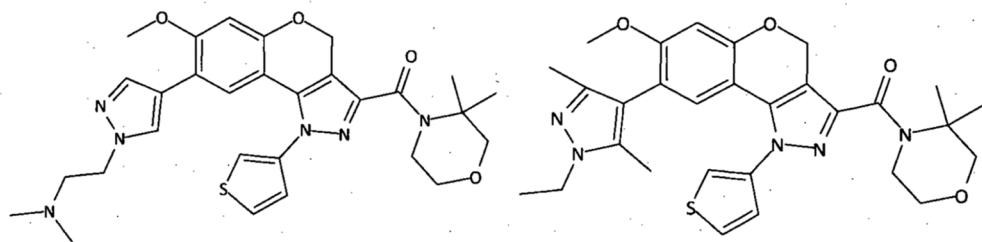
199

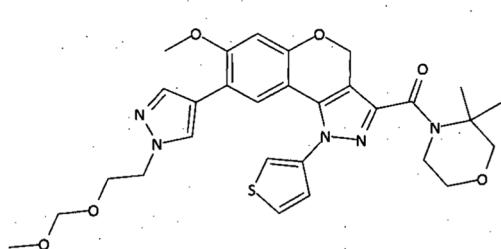
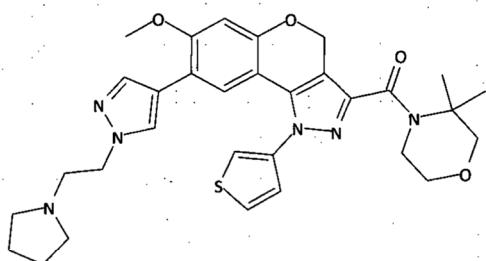
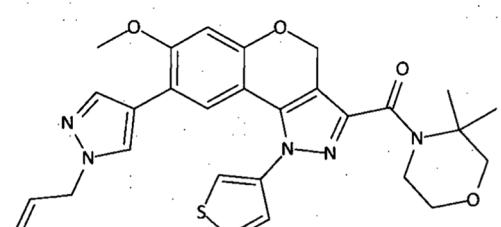
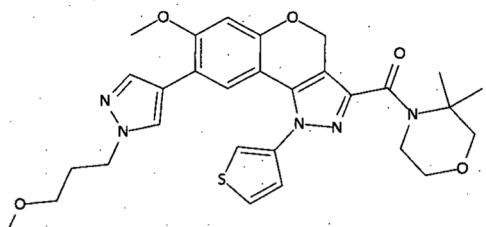
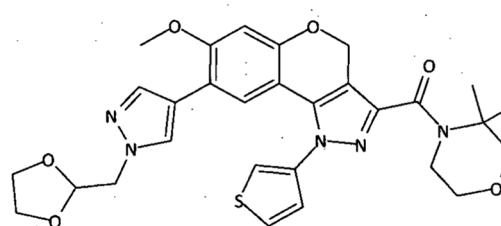
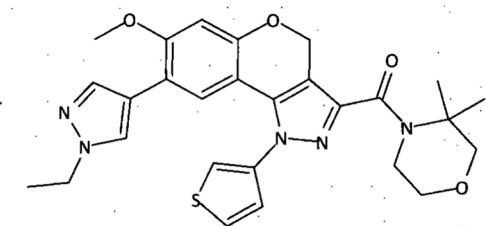
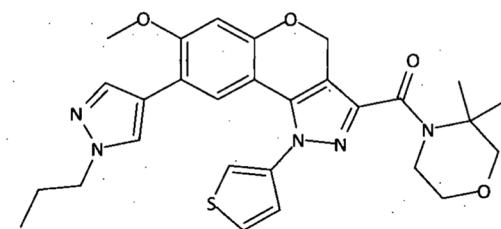
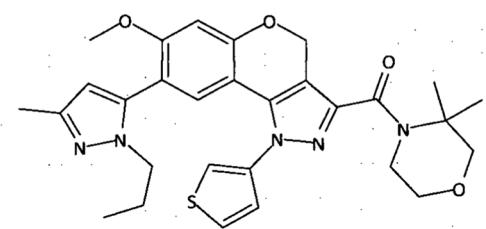
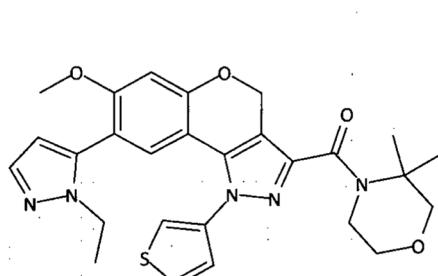
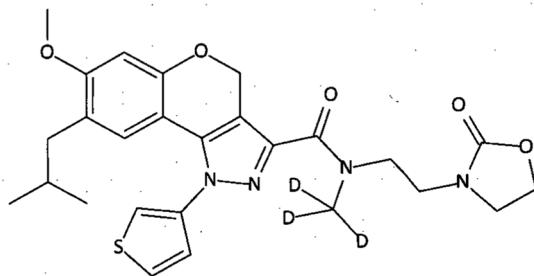
200



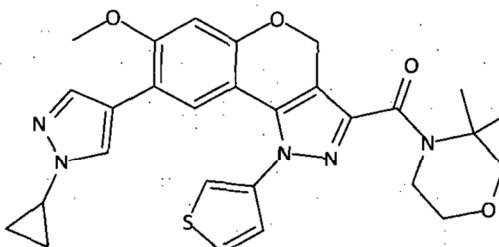
201

202

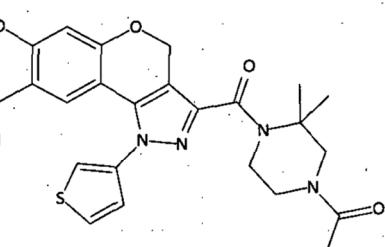


203**204****205****206****207****208****209****210****211****212**

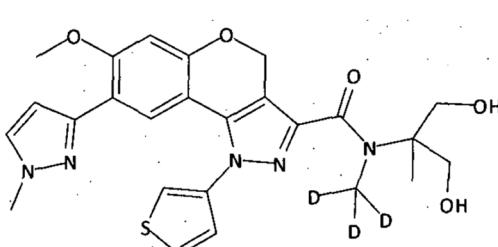
213



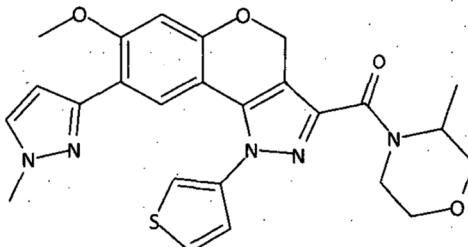
214



215



216

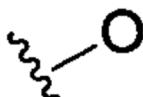


217

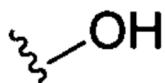
218.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los descritos anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Varias descripciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo, radical, carga o contraión acoplado. Los expertos en la técnica están conscientes de que tales descripciones pretenden indicar que el heteroátomo está acoplado al hidrógeno (por ejemplo,



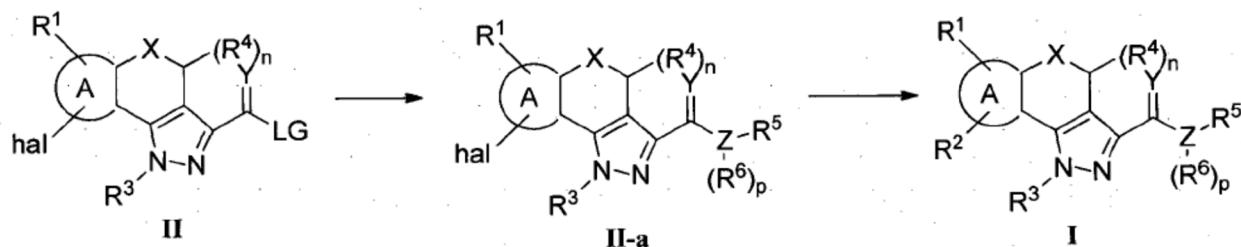
se entiende que es

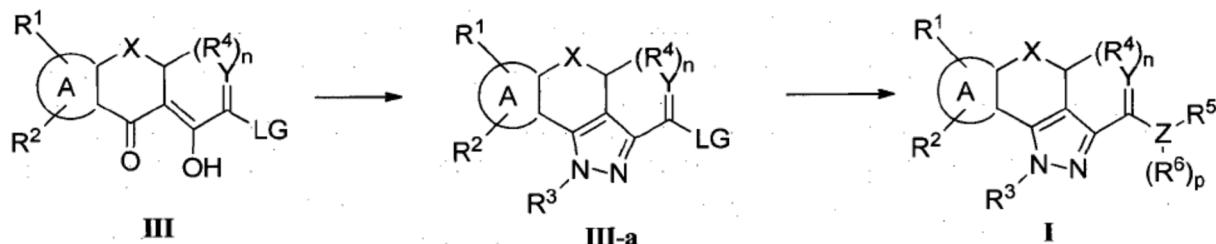
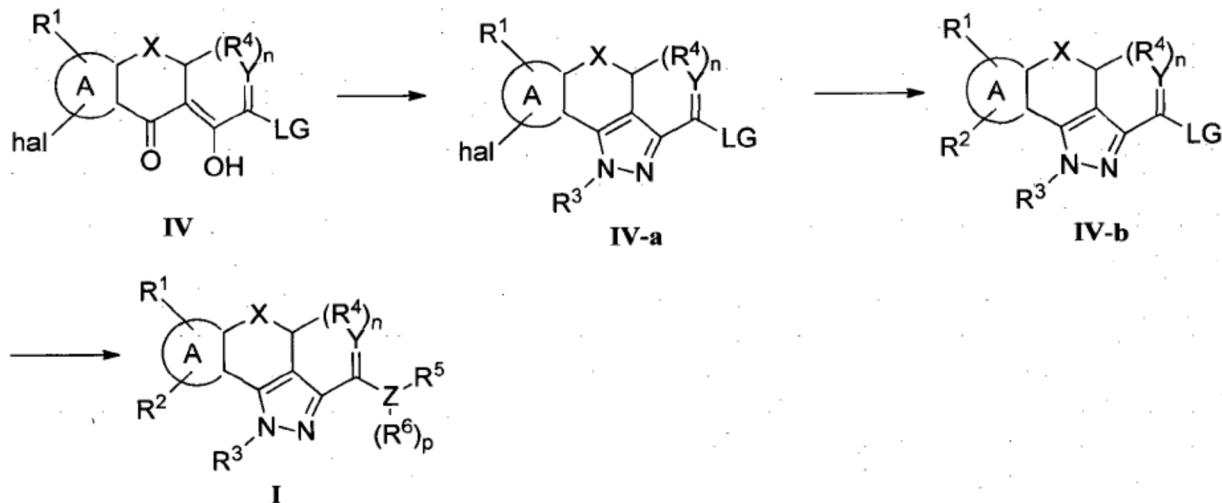


10).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los Esquemas A-C siguientes. Ejemplos más específicos de los compuestos hechos utilizando los Esquemas A-C son provistos en los Ejemplos siguientes.

Esquema A



Esquema B**Esquema C****5 4. Usos, Formulación y Administración****Composiciones Farmacéuticamente Aceptables**

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para perceptiblemente modular el FSHR, o uno de sus mutantes, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para perceptiblemente modular el FSHR, o uno de sus mutantes, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración a un paciente en la necesidad de tal composición.

El término "paciente" o "sujeto", como se utiliza en la presente, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano.

El término "portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuestos con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se utilizan en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de ion, alúmina, esteárate de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras del pH tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención el cual, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o uno de sus resto.

Las composiciones de la presente invención se administran oralmente, parenteralmente, por inhalación de aerosol, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o vía un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en la presente incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las

composiciones se administran oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones ser formulan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también es una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se emplean está el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión.

Para este propósito, cualquier aceite fijo blando empleado incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérico son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de olivo, o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también contienen un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como as carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores 15 de la biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosis sólidas, líquidas, u otras farmacéuticamente aceptables también se utilizan para los propósitos de la formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran oralmente en cualquier forma de dosis oralmente aceptable. Las formas de dosis orales ilustrativas son cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se adicionan típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse opcionalmente ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

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

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

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

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas se formulan en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores ilustrativos para administración tópica de los compuestos de esta invención son aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenoglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera y agua emulsionantes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse en una loción o crema adecuada conteniendo los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

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

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

La cantidad de los compuestos de la presente invención que opcionalmente se combinan con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosis individual variará dependiendo del hospedero tratado, el modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones provistas deberán formularse de tal forma que una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg peso corporal/día del compuesto pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones.

También se debe entender que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, grado de excreción, combinación de fármaco, y el juicio del

médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de los Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

En ciertas realizaciones, la invención se dirige a compuestos para su uso de la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, para la modulación de un receptor FSH, particularmente en la presencia de FSH. El término "modulación" denota cualquier cambio en la transducción de señal mediada por el FSHR, que se basa en la acción de los compuestos de la invención específica capaz de interactuar con el FSHR objetivo en tal forma que hace el reconocimiento, unión y activación posibles. Los compuestos se caracterizan por tal alta afinidad al FSHR, que asegura una unión confiable y preferiblemente una modulación alostérica positiva del FSHR. En ciertas realizaciones, las sustancias son monoespecíficas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y directo con el FSHR objetivo individual. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" – sin limitarse a éste, se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el objetivo, particularmente la unión o asociación covalente o no covalente tal como un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor, y similares. Tal asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como secuencias de péptidos, proteínas, o nucleótidos. La presente interacción de receptor/ligando se caracteriza por alta afinidad, alta selectividad y mínima o aún la falta de reactividad cruzada con otras moléculas objetivo para excluir impactos malsanos y daños en el sujeto tratado.

La presente descripción da a conocer un método para modular un receptor FSH, y en particular en una forma alostérica positiva, en donde un sistema capaz de expresar el receptor FSH se pone en contacto, en la presencia de FSH, con al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, bajo condiciones tales que tal receptor FSH se modula. En ciertas realizaciones, la modulación es en una forma alostérica positiva. En ciertas realizaciones, el sistema es un sistema celular. En otras realizaciones, el sistema es una traducción *in-vitro* que se basa en la síntesis proteica sin células vivas. El sistema celular se define como siendo cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por lo tanto, el sistema celular puede seleccionarse del grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. En ciertas realizaciones, el método para modular un receptor FSH se realiza *in-vitro*. La enseñanza anterior de la presente descripción referente a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquiera de sus realizaciones, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales cuando se utilizan en el método para modular el FSHR.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos a base de cultivos de células, por ejemplo ensayos como se describe en la presente o en la técnica anterior (cons. por ejemplo WO 2002/09706). En tales ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente exhiben y causan un efecto agonista. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una actividad agonista para el FSHR, como se expresa por un estándar EC₅₀, de menos de 5 µM. En ciertas realizaciones, menos de 1 µM. En ciertas realizaciones, menos de 0,5 µM. En ciertas realizaciones, menos de 0,1 µM. "EC₅₀" es la concentración efectiva de un compuesto en el cual se obtendría un 50% de la respuesta máxima de la obtenida con FSH.

Como se explica en la presente, estas trayectorias de señalización son relevantes para varias enfermedades, incluyendo trastornos de la fertilidad. Los trastornos/enfermedades tratados por los compuestos para su uso de la invención incluyen, pero no se limitan a, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, Craneofaringiomas, deficiencia de la hormona pituitaria combinada, síndrome de eunoco fértil, subunidad beta anormal de LH, subunidad beta a normal de FSH, lesiones máscicas, adenomas de pituitaria, quistes, cáncer metastásico de la silla (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrantes, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, infecciones, Meningitis, apoplejía de pituitaria, Hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (iatrogénico) silla vacía, infarto en la pituitaria, síndrome de Sheehan, Anorexia nerviosa, hiperplasia adrenal congénita, y trastornos relacionados con deficiencia de GnRH. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de tales trayectorias de señalización por la interacción con una o más de tales trayectorias. La presente invención por lo tanto se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención como moduladores, preferiblemente agonistas, más preferiblemente moduladores alostéricos positivos, de las trayectorias de señalización descritas en la presente, preferiblemente de la trayectoria de señalización mediada por el FSHR. Los compuestos de la invención se supone se unen al domino receptor intracelular sin una interacción competitiva con FSH, pero actúan como un potenciador alostérico de FSH en su receptor. La interacción no competitiva se refiere a la naturaleza de la actividad agonista exhibida por los compuestos de la invención, en donde los compuestos activan el FSHR sin reducir sustancialmente la magnitud de la unión de FSH al FSHR.

En ciertas realizaciones, la invención se dirige hacia la estimulación del desarrollo folicular, inducción de la ovulación, hiperestimulación ovárica controlada, tecnología reproductiva asistida, incluyendo fertilización *in-vitro*, hipogonadismo masculino e infertilidad masculina, incluyendo algunos tipos de fallas en la espermatogénesis.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos para su uso para tratar trastornos de la fertilidad, en donde al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacológicamente aceptables se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad efectiva como se define anteriormente. En ciertas realizaciones, el tratamiento es una administración oral.

- En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso tienen como objetivo la inducción de la ovulación y/o hiperestimulación ovárica controlada. En aún otra realización, los compuestos para su uso forman las bases para un método para la fertilización *in-vitro* que comprende los pasos de: (a) tratar un mamífero de acuerdo con el método de tratamiento como se describe anteriormente, (b) recolectar óvulos de tal mamífero, (c) fertilizar tales óvulos, y (d) implantar tales óvulos fertilizados en un mamífero hospedero. El mamífero hospedero puede ser ya sea el mamífero tratado (es decir, el paciente) o un sustituto. La enseñanza anterior de la invención y sus realizaciones son válidas y aplicables sin restricciones para los métodos de tratamiento si es conveniente.
- La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse particularmente por pruebas *in-vitro*, ya sea en el curso de la investigación o aplicación clínica. Típicamente, un cultivo de una célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones por un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos modulen la actividad del FSHR, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in-vitro* puede llevarse a cabo utilizando células cultivadas de una muestra de biopsia o una línea de célula. En un aspecto preferido de la invención, una célula de folículo se estimula para maduración. Las células viables que quedan después del tratamiento se cuentan y además se procesan.
- El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas, y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animal son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.
- Para la identificación de una trayectoria de transducción de señal y para la detección de interacciones entre varios modelos o sistemas de modelo desarrollados adecuados, por ejemplo modelos de cultivo de célula y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de la transducción de señal, los compuestos que interactúan pueden utilizarse con el fin de modular la señal. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar las trayectorias de transducción de señal dependientes de FSHR en modelos de animales y/o de cultivo de célula en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.
- El uso de acuerdo con los párrafos previos de la descripción puede realizarse ya sea en modelos *in-vitro* o *in-vivo*. La modulación puede monitorearse por las técnicas descritas en el curso de la presente descripción. En ciertas realizaciones, el uso *in-vitro* preferiblemente se aplica a muestras de humanos que sufren de trastornos de la fertilidad. Las pruebas de varios compuestos específicos y/o sus derivados hacen la selección de ese posible principio activo que es el más adecuado para el tratamiento de sujeto humano. El índice de la dosis *in-vivo* del derivado seleccionado se pre-ajusta ventajosamente para la susceptibilidad al FSHR y/o severidad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos *in-vitro*. Por consiguiente, la eficacia terapéutica se mejora notablemente. Además, la siguiente enseñanza de la presente descripción concerniente al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo se considera como válida y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la modulación de la actividad del FSHR si es conveniente.
- Los compuestos de la fórmula (I) y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables además pueden emplearse como intermediarios para la preparación de principios activos de medicamento adicionales. El medicamento preferiblemente se prepara en una forma no química, por ejemplo por la combinación del principio activo con al menos un portador o excipiente sólido, fluido y/o semifluido y opcionalmente junto con una sola o más de otras sustancias activas en una forma de dosis apropiada.
- Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacológicamente aceptables para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de trastornos de la fertilidad. La enseñanza anterior de la presente descripción se refiere a los compuestos de fórmula (I) que incluye cualquiera de sus realizaciones preferidas, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de trastornos de la fertilidad.
- Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden administrarse antes o después del inicio de la enfermedad una o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos antes mencionados del uso de la invención se utilizan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en algún grado uno o más síntomas de un trastorno, y regresa a la normalidad, ya sea parcialmente o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de una enfermedad o afección patológica. El monitoreo se considera como un clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en diferentes intervalos, por ejemplo con el fin de reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad completamente. Se puede aplicar ya sea un compuesto idéntico o diferentes compuestos. Los métodos de la invención también pueden usarse para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aún prevenir el inicio de los trastornos asociados con la actividad del FSHR por anticipado o para tratar el surgimiento y la continuación de los síntomas. En ciertas realizaciones, los trastornos son trastornos de la fertilidad.

En el significado de la invención, es aconsejable el tratamiento profiláctico si el sujeto posee cualquier afección previas para las afecciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, tales como disposición familiar, un defecto genético, o han pasado por una enfermedad previa.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus derivados, sales, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacológicamente aceptables.

- 5 Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o sus preparaciones (por ejemplo una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y puede usarse en la profilaxis, terapia, seguimiento o cuidado posterior de pacientes que sufren de enfermedades, que están asociadas con la actividad del FSHR, en tal forma que una modificación patogénica de su condición general o la condición de regiones particulares del organismo podrían establecerse al menos temporalmente.
- 10 En varias realizaciones, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Puede obtenerse un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir el compuesto de la fórmula (I) se combina con al menos otro agente como principio activo, que es ya sea otro compuesto de la fórmula (I) o un compuesto de andamio estructural diferente. Los principios activos pueden usarse ya sea simultánea o secuencialmente. Los presentes compuestos son adecuados para la combinación con agentes inductores de la fertilidad 15 conocidos. En ciertas realizaciones, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH, α -FSH (Gonal F), β -FSH, LH, hMG y citrato de 2-(4-(2-cloro-1,2-difeniletenil)-fenoxi)-N,N-dietil-etanamina (citrato Clomifeno). Otros adjuntos de ovulación son conocidos por los expertos en la técnica (cons., por ejemplo WO 2002/09706, que se incorpora por referencia en la presente) y son útiles con los compuestos de la presente invención.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que consiste de paquetes separados de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales, derivados, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad efectiva de un principio activo más. El kit comprende envases adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, cada una conteniendo una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un principio activo más en forma disuelta o liofilizada.
- 25

Como se utiliza en la presente, los términos "tratamiento," "tratar," y "tratando" se refieren a la reversión, alivio, retraso del inicio de, o inhibición del avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en la presente. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que se han desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra 30 a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, en vista de un historial de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continúa después de haber resuelto los síntomas, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

35 Los compuestos para su uso y composiciones para su uso, de acuerdo con la presente invención, se administran utilizando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para tratar o reducir la severidad del trastorno provisto anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la severidad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similar. Los compuestos de la invención preferiblemente es formulan en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosis unitaria" como se utiliza en la presente se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y 40 composiciones de la presente invención será decidido por el médico que atiende dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de la administración, la ruta de la administración, y el grado de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores 45 similares bien conocidos en las artes médicas.

50 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, ungüentos, o gotas) bucalmente, como una aspersión oral o nasal, o similar, dependiendo de la severidad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran oral o parenteralmente a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

55 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas opcionalmente contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenenglicol1,3-butlenenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, olivo, ricino y ajonjoli), 60 glicerol, alcohol tetrahidrofururílico, polietilenenglicoles y ésteres de ácido graso y sus mezclas. Aparte de diluyentes inertes,

las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y de perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La

5 preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan convencionalmente aceites fijos, estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan 10 ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

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

15 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable desacelerar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se logra por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con pobre solubilidad en agua. El grado de absorción del compuesto entonces depende de su grado de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrado se logra mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de 20 microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, el grado de liberación del compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(orthoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan mediante el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

30 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, 35 y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato cárlico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosis opcionalmente también comprende agentes reguladores del pH.

40 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con capas y corazas tales como capas entéricas y otras capas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Estas opcionalmente contienen agentes opacadores y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

45 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se menciona anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grajeas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con capas y corazas tales como capas entéricas, capas para el control de la liberación, y otras capas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también comprenden, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la elaboración de tabletas y otros auxiliares para la elaboración de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación opcionalmente también comprenden agentes reguladores del pH. Estos opcionalmente contienen agentes opacadores y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse incluyen 50 sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aspersiones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador de pH necesario según sea requerido. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también se contemplan como estando dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tiene la ventaja adicional de proveer el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en un medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proveyendo una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Los compuestos de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor FSH. Su selectividad al receptor FH es de 3 a 10 veces sobre el receptor LH y aún de 10 a 100 veces sobre el receptor TSH mientras que las cantidades de EC₅₀ o IC₅₀ para más de 10 μM de receptores acoplados a proteína G no relacionados (GPCR) u objetivos no GPCR. La presente invención comprende el uso de los compuestos para su uso de la invención en la regulación y/o modulación de la cascada de señal del FSHR, que puede ventajosamente aplicarse como una herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno que surge de la señalización del FSHR.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles *in-vitro* como las únicas herramientas para el entendimiento del papel biológico del FSH, incluyendo la evaluación de muchos factores que se cree tienen influencia, y serán influenciados por, la producción de la FSH y la interacción de la FSH con el FSHR (por ejemplo, el mecanismo de la transducción de señal/activación del receptor). Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con el FSGR dado que los presentes compuestos proveen información de la relación de la estructura-actividad importante (SAR) que facilita el desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen al FSHR pueden usarse como reactivos para detectar al FSHR en células vivas, células fijas, en fluidos biológicos, en homogenatos tisulares, en materiales biológicos naturales, purificados, etc. Por ejemplo, al marcar tales compuestos, se pueden identificar células que tienen el FSHR en su superficie. Además, con base en su habilidad para unirse a FSHR, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la tinción *in-situ*, FACS (clasificación de célula activada con fluorescencia), Western blot, ELISA (ensayo inmuno-absorbente enlazado a enzima), etc., purificación del receptor, o en la purificación de células que expresan FSHR en la superficie de la célula o dentro de células permeabilizadas.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos de investigación comerciales para varios usos de investigación y diagnóstico médicos. Tales usos pueden incluir, pero no se limitan a: uso como un estándar de calibración para cuantificar las actividades de agonistas FSH candidatos en una variedad de ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en la clasificación aleatoria del compuesto, es decir en la búsqueda de nuevas familias de ligandos del receptor FSH, los compuestos pueden usarse para bloquear la recuperación de los compuestos FSH actualmente reivindicados; el uso en la co-cristalización con el receptor FSHR, es decir los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unido al FSHR, permitiendo la determinación de la estructura del receptor/compuesto por cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en donde FSHR preferiblemente se activa o tal activación se calibra convenientemente contra una cantidad conocida de un agonista FSH, etc.; el uso en ensayos como sondas para la determinación de la expresión del FSHR en la superficie de las células; desarrollo de ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio como los ligandos de unión de FSHR.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse ya sea por sí mismos y/o en combinación con medidas físicas para diagnósticos de la efectividad del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos para tratar afecciones mediadas por el FSHR es un método nuevo prometedor para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata en el estado de la salud, en humanos o animales. El impacto es especialmente beneficioso para eficientemente combatir la infertilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos para mejorar la fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencian el efecto FSH nativo para ambas, la tecnología de inducción de la ovulación y reproductora asistida. Las nuevas entidades oralmente disponibles y activas de la invención mejoran la conveniencia para pacientes y la aceptación por parte de los médicos.

Los compuestos de la invención son activos en la clasificación primaria (CHO con o sin FSH), selectivos en la clasificación secundaria (sin o baja actividad frente a TSHR y LHR) y potentes en el ensayo de estrodiol de célula granulosa. Ni hERG ni ningún efecto tóxico podría observarse *in-vitro*.

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

- (a) tratar un mamífero de acuerdo con el método como se describe anteriormente,
- (b) recolectar óvulos de tal mamífero,
- 55 (c) fertilizar tales óvulos, y
- (d) implantar tales óvulos fertilizado en un mamífero hospedero.

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

- 5 El término "muestra biológica", como se utiliza en la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o sus extractos.

La modulación de la actividad del FSHR, o uno de sus mutantes, en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limita a, 10 transfusión de sangre, trasplante de órgano, almacenamiento de espécimen biológico, y ensayos biológicos.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se describe en los siguientes Ejemplos, en ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, a pesar de que los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por el experto en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente.

Los números de compuestos utilizados en los Ejemplos siguientes corresponden a los números de compuesto determinados *supra*.

20 RMN ^1H se registró en un espectrómetro Bruker 400 MHz, utilizando la señal residual del solvente deuteroado como referencia interna. Los cambios químicos (δ) se reportan en ppm con relación a la señal del solvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ^1H en DMSO-d6). Los datos de RMN ^1H se reportan como sigue: cambio químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (amplio).

El análisis LCMS se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

25 Método: A: 0,1% de TFA en H₂O, B: 0,1% de TFA en ACN:

Tiempo de ejecución: 6,5 min

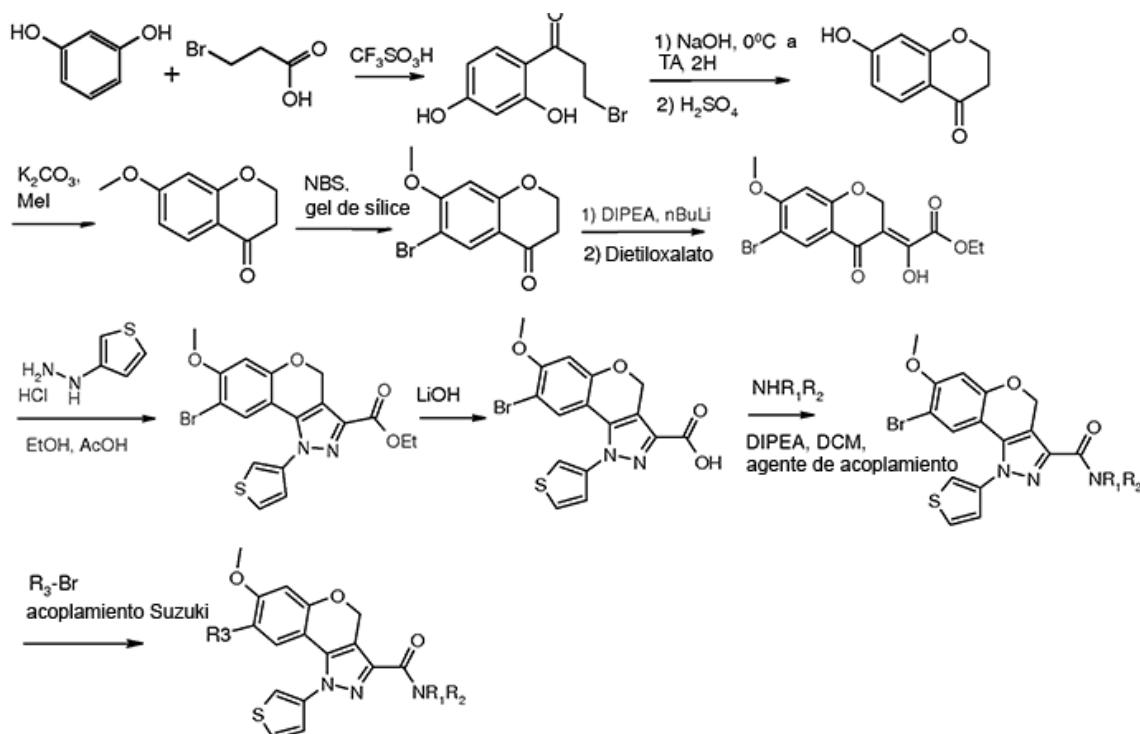
Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Gradiente: 5-95% de B en 4,5 min, longitud de onda 254 y 215 nM.

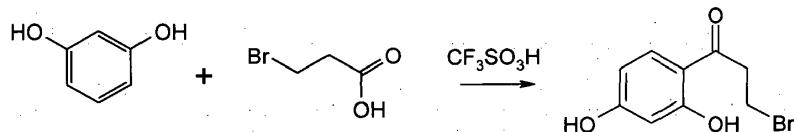
Columna: Waters Sunfire C18, 3,0x50mm, 3,5um, + modo ve

30 Escaneo de masa: 100-900 Da

Esquema 1:

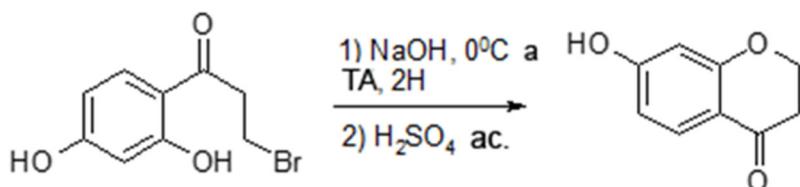
**Ejemplo 1**

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1)

5 **Paso 1: 3-Bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona**

A una suspensión agitada de resorcinol (25 g, 0,22 mol) y ácido 3-bromopropionico (38,3 g, 0,25 mol) se agregó ácido trifluorometansulfónico (75 ml, 0,84 mol) por goteo a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Despues de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y extinguió con agua helada (200 ml) y extrajo con DCM (500 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x100 ml); la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío para dar el compuesto deseado (40 g, 72%) como un sólido naranja.

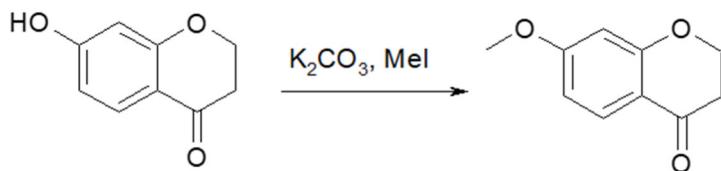
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,2 (bs, 1H), 10,6 (bs, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,38-6,35 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,26-6,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61-3,57 (dd, J = 6,0, 11,2 Hz, 2H).

Paso 2: 7-Hidroxi-2, 3-dihidro-4H-cromen-4-ona

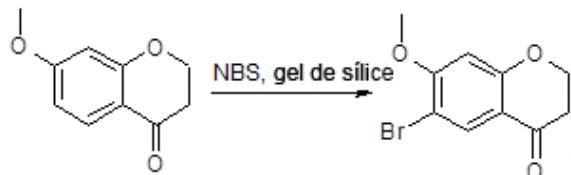
15

A una solución helada de 2M NaOH (92 ml, 2,33 mol), se agregó 3-Bromo-1-(2,4-dihidroxifenil) propan-1-ona (38 g, 0,155 mol) en lotes durante un período de 30 min. La suspensión resultante se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; el pH se ajustó a ~2 usando 50% de solución de ácido sulfúrico acuosa. El sólido separado se agitó por 10 minutos más a TA, filtró y secó bajo alto vacío para dar el compuesto deseado (16 g, 63%) como un sólido café.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 10,52 (bs, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48-6,45 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 6,29-6,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 4,0 Hz, 2H).

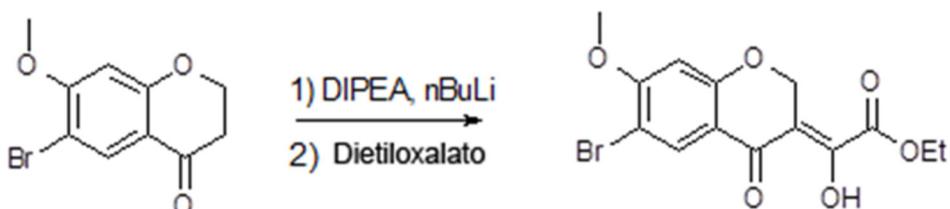
Paso 3: 7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona

A una solución agitada de 7-Hidroxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (27 g, 0,16 mol) en acetona (700 ml) se agregó K_2CO_3 seco (45,6 g, 0,32 mol) en lotes a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 10 min y entonces se agregó 5 yoduro de metilo (65,4 g, 0,46 mol) por goteo a RT. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío para dar el compuesto deseado (15 g, 89%) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60-6,57 (dd, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 1H), 6,41-6,41 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H).

10 Paso 4: 6-Bromo-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona

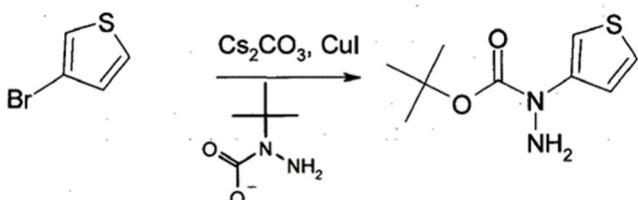
A una solución de 7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (30 g, 0,16 mol) en una mezcla de acetonitrilo:éter dietílico (100 : 300 ml) se agregó una malla de 60-120 de gel de sílice (1,5 g) y NBS (33 g, 0,18 mol) en lotes a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 14 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando éter pet / acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (10 g, 72%) como un sólido café claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Paso 5: (6-bromo-7-metoxi-4-oxo-2H-cromen-3(4H)-iliden)(hidroxacetato de etilo)

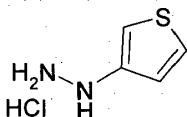
20 Se tomó diisopropilamina (7 ml, 0,3958 mol) en THF seco (50 ml) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó $n\text{-Butil-litio}$ (1,6 M solución en hexano, 29,2 ml, 0,04 mol) por goteo durante un período de 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 15 min y después calentó lentamente a -10°C y agitó por otros 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78°C, 6-Bromo-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (10 g, 0,03 mol) en THF (50 ml) se agregó por goteo durante un período de 30 min y agitó a -78°C. Después de 1h, dietil oxalato (7,8 ml, 0,05 mol) se agregó por goteo a -78°C; la mezcla de reacción se llevó lentamente a 0°C y agitó por 1h. La mezcla de reacción se enfrió a -5°C, extinguíó con una solución de 1,5N HCl y extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró para dar el compuesto deseado (10 g, 72%) como un sólido amarillo pálido.

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,42-1,37 (m, 3H).

30 Paso 6: 1-(3-thienil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-Bromo tiofeno (10 g, 0,061 mol) en DMSO (100 ml) se agregó carbazato de terc-butilo (16,3 g, 0,122 mol), carbonato de cesio (40 g, 0,122 mol) seguido por Cul (1,2 g, 0,006 mol) y 4-Hidroxi-L-Prolina (1,6 g, 0,01 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, extinguíó con agua (100 ml) y extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml x 2), salmuera (100 ml), secó sobre sulfato de sodio y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar el compuesto del título (3,5 g, 27%) como un líquido café pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37-7,35 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 -7,13 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 5,09 (bs, 2H), 1,47 (s, 9H).

5

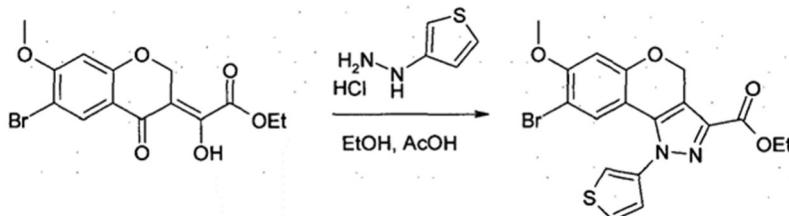
Paso 7: Clorhidrato de 3-tienilhidrazina

10

A una solución agitada de 1-(3-tienil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (3,5 g, 0,0163 mol) en éter dietílico (10 ml) se agregó HCl en dioxano (30 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 8 h. El solvente orgánico se removió para presión reducida para dar el compuesto deseado (2,4 g, 97%) como un sólido café pálido.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (bs, 3H), 8,20 (bs, 1H), 7,48-7,46 (dd, J = 3,2, 5,2 Hz, 1H), 6,87-6,85 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 6,72-6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H).

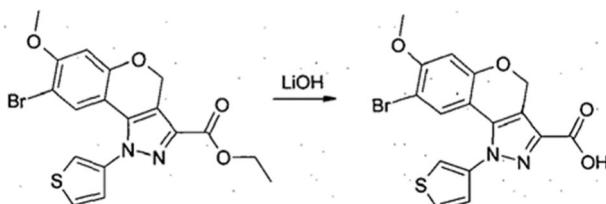
Paso 8: 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

20

A una solución de 6-bromo-7-metoxi-4-oxo-2*H*-cromen-3(4*H*)-iliden)(hidroxi)acetato de etilo (8,0 g, 0,0224 mol) en una mezcla de etanol (200 ml) y ácido acético (200 ml) se agregó clorhidrato de 3-tienilhidrazina (4,4 g, 0,0291 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío. El resto se disolvió con acetato de etilo (40 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (8,5 g, 87%) como un sólido amarillo pálido.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,55 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,52-7,50 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,22-7,21 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,47-4,41 (dd, J = 8,0, 12 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,42 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Paso 9: Ácido 8-Bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

30

A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno [4, 3-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 0,0069 mol) en mezcla de THF (70 ml), H₂O (20 ml), MeOH (10 ml) se agregó LiOH.H₂O (0,857 g, 0,0207 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con una solución de 1,5N HCl. El sólido se filtró y secó para dar el compuesto deseado (2,8 g, 99%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,28 (bs, 1H), 8,01-8,00 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,87-7,85 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,35-7,33 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). m/z: 407 [M+H]⁺

35

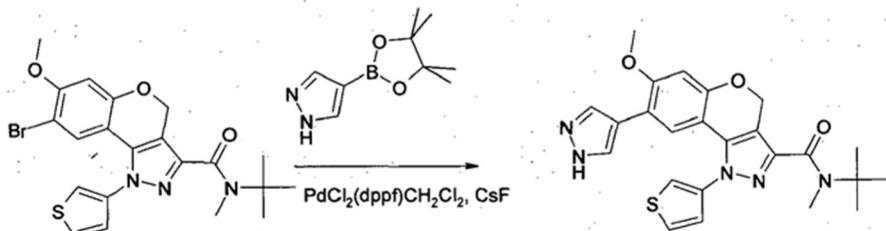
Paso 10: Terc-butil-metil-amida de ácido 8-Bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (4)



A una solución de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (2,8 g, 0,0069 mol) en DCM (50 ml) se agregó N-terc-butil metil amina (718 mg, 0,0083 mol), HATU (3,14 g, 0,0083 mol) y diisopropil etil amina (1,8 ml, 0,0103 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio (10 ml, 10%), extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (1 x 100 ml, 10% de solución), salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (3,2 g, 98%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98-7,97 (dd, J = 1,4, 3,2 Hz, 1H), 7,80-7,85 (dd, J = 3,2 , 4,7 Hz, 1H), 7,33-7,32 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). m/z: 476 [M+H]⁺

Paso 11: Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1)

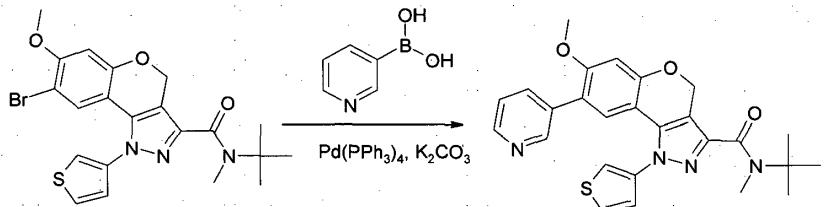


A una solución de 8-bromo-N-(terc-butil)-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (1 g, 0,0021 mol) en dioxano (20 ml) se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (611 mg, 0,0031 mol), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (86 mg, 0,0001 mol) y fluoruro de cesio (800 mg, 0,0053 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 20 min y se agregó agua (4 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (20 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (0,5 g, 51%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02-8,01 (dd, J = 1,4, 3,2 Hz, 1H), 7,89-7,87 (dd, J = 3,2 , 5,1 Hz, 1H), 7,54 (bs, 2H), 7,37-7,36 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). m/z: 464 [M+H]⁺

Ejemplo 2

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-pridin-3-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (2)



A una solución de terc-butil-metil-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 1 paso 10) (100 mg, 0,2 mmol) en DME (10 ml) se agregó ácido piridin-3-borónico (52 mg, 0,4 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (13 mg, 0,01 mmol) y carbonato de potasio (90 mg, 0,6 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y agua se agregó (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió

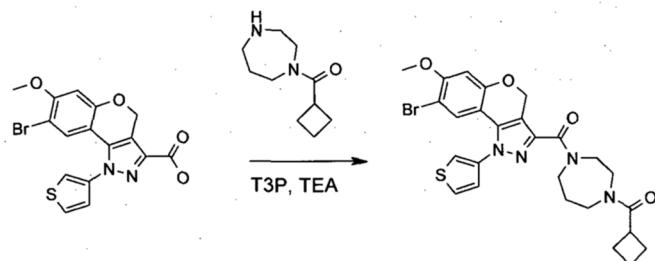
al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se lechó con éter dietílico (5 ml), filtró y secó para dar el compuesto deseado (95 mg, 98%) como un sólido blanquecino.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,47 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,53-7,52 (dd, $J = 1,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (dd, $J = 3,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). m/z: 475 [M+H] $^+$

Ejemplo 3

(4-ciclobutancarbonil-[1,4]diazepam-1-il)-(7-metoxi-8-pridin-3-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (3)

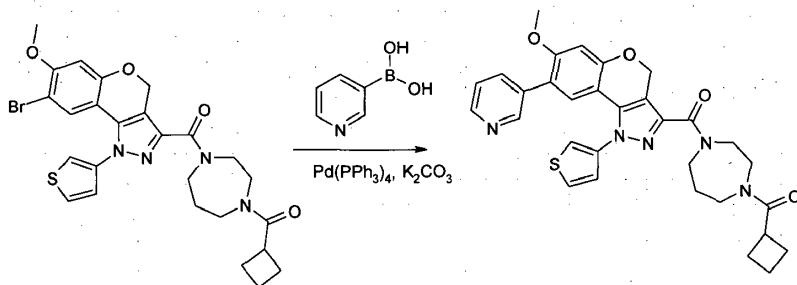
10 Paso 1: (8-Bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(4-ciclobutancarbonil-[1,4]diazepam-1-il)-metanona



15 A una solución de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**ejemplo 1 paso 9**) (0,5 g, 0,001 mol) en DCM (10 ml) se agregó 1-(ciclobutil carbonil)-1,4 diazepam (0,25 g, 0,001 mol), T₃P (1 ml, 0,001 mol, 50% solución en EtOAc) y TEA (0,2 ml, 0,003 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ solución (1 x 100 ml, 100%), salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (0,4 g, 57%) como un sólido blanquecino.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,54-5,51 (dd, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,79 (m, 3H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 4H). m/z: 571 [M+H] $^+$

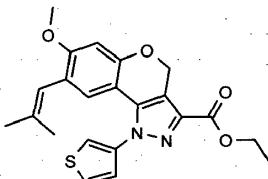
Paso 2: (4-ciclobutancarbonil-[1,4]diazepam-1-il)-(7-metoxi-8-pridin-3-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona



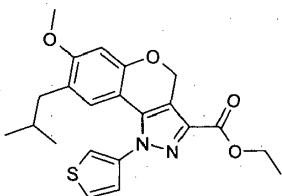
25 A una solución de (4-ciclobutancarbonil-[1,4]diazepam-1-il)-(7-metoxi-8-pridin-3-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (250 mg, 0,4 mmol) en DME (10 ml) se agregó ácido pridin-3-borónico (100 mg, 0,8 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (30 mg, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 0,001 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y se agregó agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (20 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se hizo lechada con éter dietílico (10 ml), filtró y secó para dar el compuesto deseado (240 mg, 96%) como un sólido blanquecino.

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,47 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 2H), 7,67 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,59-5,56 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Hz, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 6H), 0,98-0,97 (m, 1H). m/z: 570 [M+H] $^+$

Ejemplo 4

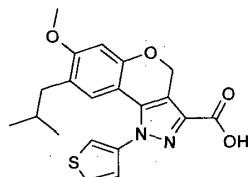
Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (5)**Paso 1: Ester etílico de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico**

- 5 A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato etilo (**ejemplo 1 paso 8**) (1 g, 0,002 mol) en THF (20 ml) se agregó el complejo 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxanpridina (380 mg, 0,001 mol), dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (80 mg, 0,1 mmol) y trifosfato de potasio (63 mg, 0,004 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y agua (2 ml) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a 70°C por 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna con éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el producto deseado como (0,9 g, 96%) un sólido amarillo claro.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (m, 1H), 7,83-7,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33-7,32 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 4,52 (s, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H). m/z: 411,5 [M+H]⁺

Paso 2: 8-isobutil-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato

- 20 A una solución de 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato etilo (paso 1) (1 g, 0,02 mol) en una mezcla de metanol y acetato de etilo (40 ml) se agregó paladio sobre carbono (10%, 0,5 g). La mezcla de reacción se hidrogenó bajo 3 bar de presión de hidrógeno por 4h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de una cama de celite y el filtrado se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título (0,7 g, 70%) como un sólido blanquecino.

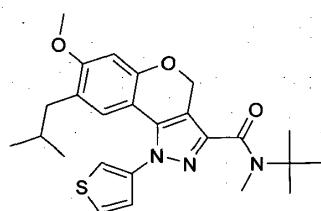
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97-7,96 (dd, J = 1,2, 3,2 Hz, 1H), 7,83-7,82 (dd, J = 3,2 , 5,2 Hz, 1H), 7,31-7,30 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 3H), 0,85-0,83 (d, J = 4,0 Hz, 6H). m/z: 413 [M+H]⁺

Paso 3: Ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

- 30 A una solución de 8-isobutil-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato etilo (250 mg, 0,006 mol) en mezcla de THF (21 ml), H₂O (6 ml), MeOH (3 ml) se agregó LiOH (0,08 g, 0,001 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con solución de 1,5N HCl. El sólido se filtró y secó bajo alto vacío para dar el compuesto deseado (200 mg, 87%) como un sólido blanco.

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (bs, 1H), 7,96-7,95 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,83-7,81 (dd, J = 3,2 , 5,2 Hz, 1H), 7,31-7,29 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,12-2,11 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 0,72-.711 (d, J = 4,0 Hz, 6H). m/z: 385 [M+H]⁺

- 35 **Paso 4: Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (5)**



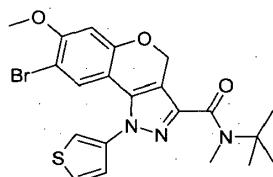
A una solución de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (paso 3) (180 mg, 0,4 mmol) en DCM (20 ml) se agregó N-terc-butil metil amina (50 mg, 0,5 mmol), HATU (0,22 g, 5 mmol) y diisopropil etil amina (0,2 ml, 0,7 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio (10 ml, 10%), extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (1 x 100 ml, 10%), salmuera (100 ml) y secó bajo sulfato de sodio anhídrico. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (140 mg, 66%) como un sólido blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91-7,90 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,80-7,85 (dd, J = 3,2 , 5,2 Hz, 1H), 7,29-7,28 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,72-0,711 (d, J = 4,0 Hz, 6H). m/z: 454 [M+H]⁺

Ejemplo 5

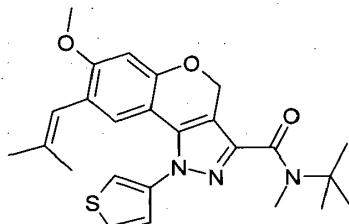
Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (6)

15 Paso 1: Terc-butil-metil-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (4)



A una solución de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**ejemplo 1 paso 9**) (150,00 mg; 0,37 mmol; 1,00 eq.) en DCM (0,50 ml; 7,80 mmol; 21,18 eq.) se agregó N,N-Diisopropilamina (0,12 ml; 0,74 mmol; 2,00 eq.), tetrafluoroborato de o-(benzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (TBTU) (236,53 mg; 0,74 mmol; 2,00 eq.), y n-terc-butil-metilamina (48,16 mg, 0,55 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó a TA por 2h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (Biotage) usando EtOAc/Hex como eluyente para dar el compuesto deseado (120 mg, 68%) como un sólido blanco.

25 Paso 2: Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (6)



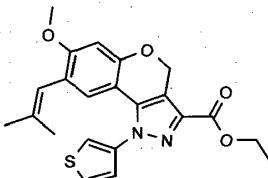
A terc-butil-metil-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (50,00 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) (**ejemplo 5 paso 1**) en un frasco, se agregó 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-cyclotriboroxano piridina (51,14 mg; 0,16 mmol; 1,50 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii), en complejo con diclorometano (1:1) (8,57 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.), dioxano (1,00 ml; 11,74 mmol; 111,82 eq.) y carbonato de cesio (0,16 ml; 0,31 mmol; 3,00 eq., 3M). El frasco se selló, sometió al vacío y volvió a llenar con nitrógeno (3 veces). La reacción se sometió a microondas a 120°C por 2h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (Biotage) usando EtOAc/Hex como eluyente para dar el compuesto deseado (6,6 mg, 14%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (dd, $J = 3,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). m/z: 452 [M+H] $^+$

Ejemplo 6

- 5 (2-Acetilamino-etyl)-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (7)

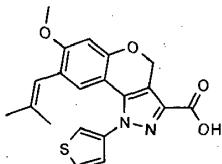
Paso 1: 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (6 g, 0,0138 mol) en THF (100 ml) se agregó el complejo 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxanpridina (5,8 g, 0,018 mol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,0 g, 1,38 mmol) y trifosfato de potasio (3,8 g, 0,0276 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y agua (10 ml) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (5,5 g, 98%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (m, 1H), 7,83-7,82 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,33-7,32 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 4,52 (s, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H). m/z: 411,5 [M+H] $^+$

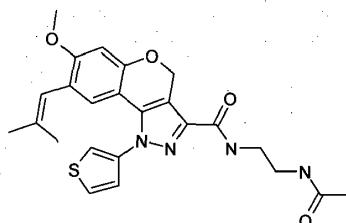
20 Paso 2: Ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



A una solución de 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (7 g, 0,0171 mol) en mezcla de THF (70 ml), H₂O (20 ml), MeOH (10 ml) se agregó LiOH·H₂O (2,1 g, 0,0512 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con solución 1,5N HCl. El sólido se filtró y secó al alto vacío para dar el compuesto deseado (5,5 g, 85%) como un sólido blanquecino.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (bs, 1H), 7,96-7,95 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,83-7,81 (dd, $J = 3,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,12-2,11 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 0,72-0,711 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H). m/z: 383 [M+H] $^+$

30 Paso 3: (2-acetilamino-etyl)-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (7)



Al ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 198,87 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,02 ml; 0,09 mmol; 1,20 eq.), N-acetiletilenodiamina (9,61 mg, 0,09 mmol, 1,2 eq.) y T3P (0,03 ml; 0,12 mmol; 1,50 eq.). La reacción se agitó a TA por 1,5

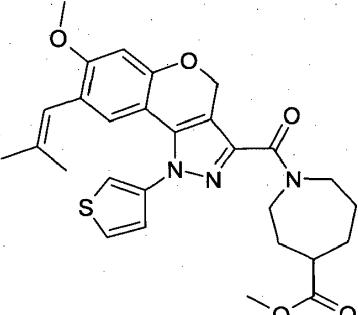
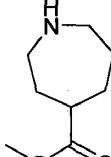
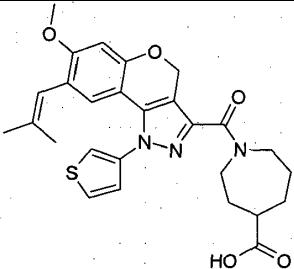
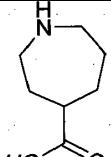
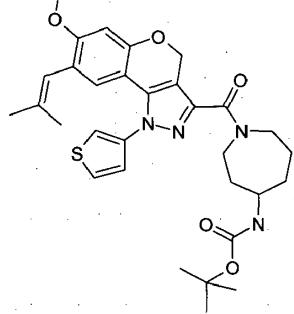
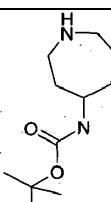
h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando EtOAc/Hex como eluyente para dar el compuesto deseado (27,4 mg, 73%) como un sólido blanco.

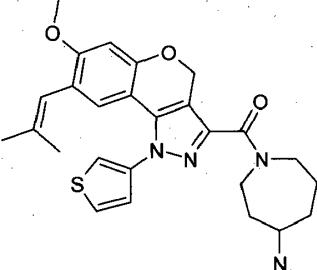
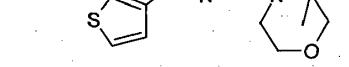
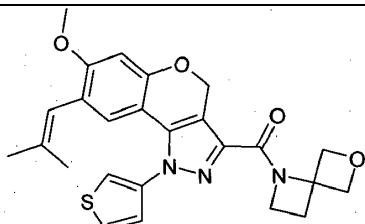
5 RMN ^1H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). m/z: 467 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6.

Producto	Amina	LC/MS	RMN
		m/z: 492 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 3,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 12,3, 6,5 Hz, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 1,98 (dt, J = 8,5, 6,0, 2,6 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H).
		m/z: 481 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,05 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 10,1, 3,4 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 5H), 1,48 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
		m/z: 495 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (dd, J = 3,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 12,3, 6,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
		m/z: 509 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,48 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Producto	Amina	LC/MS	RMN
		m/z: 454 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,85 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 6H).
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (10)			
		m/z: 522 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,00 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,85 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,81 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
Éster etílico del ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-carboxílico (14)			
		m/z: 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (ddd, J = 4,6, 3,2, 1,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,28-2,4(m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 21,8, 15,1 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 9H).
Éster terc-butílico del ácido 3-{[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclohexanecarboxílico (15)			
		m/z: 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,12 - 5,03 (m, 2H), 4,62 - 4,52 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 1,85 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
Ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-piperidin-4-carboxílico (16)			

Producto	Amina	LC/MS	RMN
		m/z: 522 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,76 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,55 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,85 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 3H), 1,55 (s, 3H).
Éster metílico del ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (17)			
		m/z: 508 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 17,7, 16,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,73 (m, 5H), 3,51 (s, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).
Ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (18)			
		m/z: 579 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,51 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,54 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 8,1 Hz, 9H).
Éster butílico del ácido {1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-il}-carbámico (35)			

Producto	Amina	LC/MS	RMN
		m/z: 479 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
(4-Amino-azepan-1-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (36)		m/z: 480 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,85 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
		m/z: 468 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,0, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,07 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).
(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (40)		m/z: 468 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,62 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
		m/z: 464 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,62 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
[7-Metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-[6-oxa-1-aza-espriro[3,3]hept-1-il]-metanona (44)			

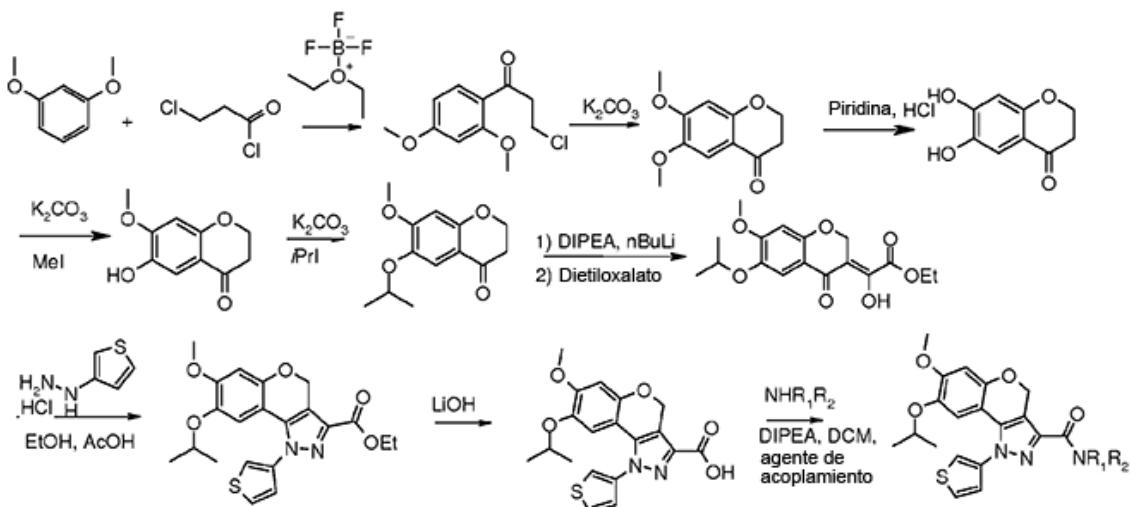
Producto	Amina	LC/MS	RMN
<p>Quiral hiral</p> <p>[(R)-4-(Azetidin-1-carbonil)-azepan-1-il]-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (45)</p>	<p>Seguido por separación quiral</p>	m/z: 547 [M+H] ⁺	
<p>Quiral hiral</p> <p>[(S)-4-(Azetidin-1-carbonil)-azepan-1-il]-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (46)</p>	<p>Seguido por separación quiral</p>	m/z: 547 [M+H] ⁺	
<p>(2-Hidroximetil-2-metil-pirrolidin-1-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (48)</p>		m/z: 480 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,82 - 1,74 (m 2H), 1,54 (d, J = 4,6 Hz, 6H).
<p>[7-Metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-morpholin-4-il-metanona (117)</p>		m/z: 452 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 6H), 1,85 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

Producto	Amina	LC/MS	RMN
<p>(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[7-metoxi-8-(2-metilpropenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (47)</p>		m/z: 452 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (500 MHz, cdcl ₃) δ 7,49 (dd, J = 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,16 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 4:

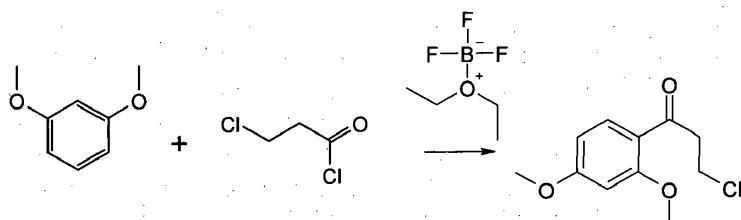
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (77)</p>		m/z = 482 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,94 (s, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,41 (s, 1H); 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,62 (septeto, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,74 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
<p>(3-Hidroximetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (141)</p>		m/z = 470 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,67 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,61 (septeto, 1H), 0,74 (d, 6H).
<p>(3-Metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (145)</p>		m/z = 454 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,87 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 4H), 0,73 (d, 6H).

Esquema 2:

**Ejemplo 7**

Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (19)

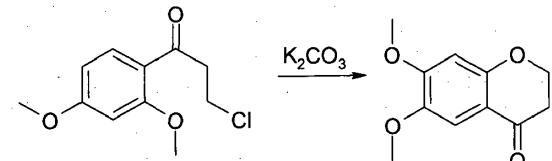
5 **Paso 1: 3-Cloro-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)propan-1-ona**



A una suspensión agitada de 3,4-dimetoxi fenol (10 g, 0,06 mol) y cloruro de cloropropanilo (12,5 g, 0,12 mol) se agregó trifluoruroetiletrato de boro (8,8 ml, 0,06 mol) por goteo a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y extinguió con agua helada (200 ml) y extrajo con DCM (500 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con (2 x100 ml) DCM, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío. La masa cruda se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet / acetato de etilo (8:2) como eluyente para dar el compuesto deseado (12 g, 76%) as un sólido amarillo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,2 (bs, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,48-2,43 (m, 2H).

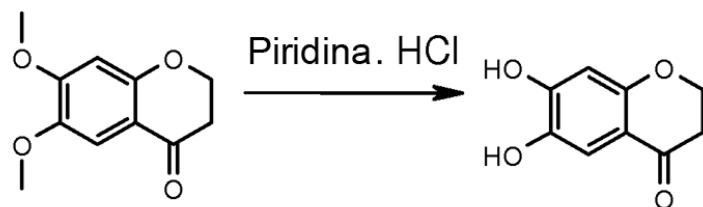
15 **Paso 2: 6,7-Dimetoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona**



A una solución agitada de 3-Chloro-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)propan-1-ona (13g, 0,05 mol) en etanol se agregó K₂CO₃ seco (16,3 g, 0,10 mol) en lotes a TA bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío. La masa cruda se disolvió en acetato de etilo (200 ml), lavó con 5% de bicarbonato de sodio (50 ml), salmuera (50 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se concentró; el resto se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet / acetato de etilo (8:2) como eluyente para dar el compuesto deseado (9 g, 81%) como un sólido café claro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 7,12 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H).

25 **Paso 3: 6,7-Dihidroxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona**

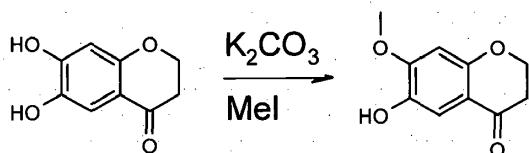


La mezcla de 6,7-dimetoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (2,5 g, 0,01 mol) y clorhidrato de piridina (20 g, 0,20 mol) se calentó a 170°C bajo nitrógeno por 12 h. La mezcla de reacción se hizo lechada con DCM (100 ml), el sólido separado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet / acetato de etilo (5:5) como eluyente para dar el compuesto deseado (1 g, 50%) como un sólido blanco claro.

5

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (bs, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H).

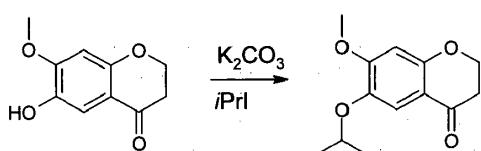
Paso 4: 6-Hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona



A una solución agitada de 6,7-dihidroxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (5,5 g, 0,0305 mol) en DMF (60 ml) se agregó K_2CO_3 seco (4,2 g, 0,0305 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 15 min y después se agregó yoduro de metilo (1,3 ml, 0,0214 mol) por goteo a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet / acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (4 g, 68%) como un sólido café claro.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (bs, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H).

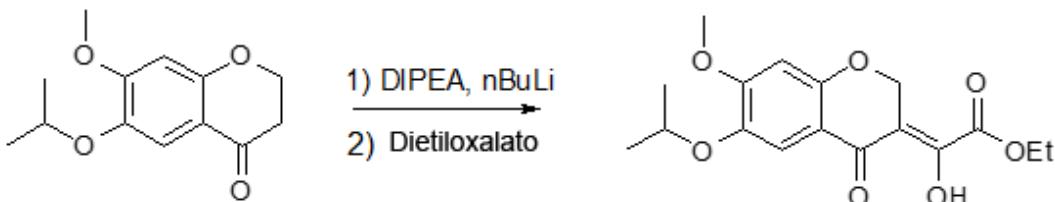
Paso 5: 6-Isopropoxi-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona



A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (4,0 g, 0,0206 mol) en DMF (80 ml) se agregó K_2CO_3 seco (5,7 g, 0,0412 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 15 min y después se agregó 2-yodo propano (6,2 ml, 0,0618 mol) en gotas a TA. La mezcla de reacción se agitó a 65°C por 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (2 x 200 ml), lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se concentró, la masa cruda se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet / acetato de etilo (8:2) como eluyente para dar el compuesto deseado (4,1 g, 87%) como un sólido café claro.

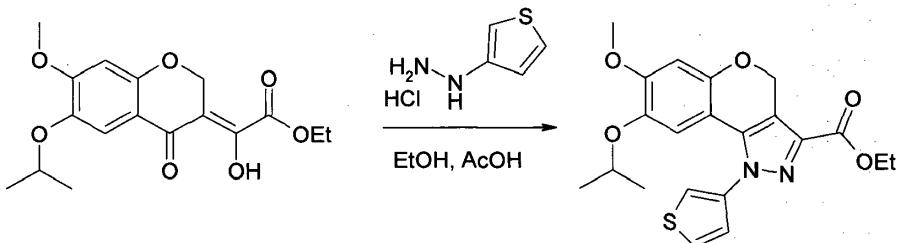
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,13 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,68-2,65 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Paso 6: (2Z)-hidroxi(6-isopropoxi-7-metoxi-4-oxo-2*H*-cromen-3(4*H*)-iliden)acetato de etilo



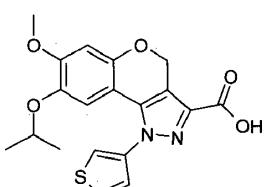
- Se tomó diisopropilamina (6,9 ml, 0,0495 mol) en THF seco (150 ml) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y n-Butil-litio (1,6 M solución en hexano, 28,6 ml, 0,0457 mol) se agregó por goteo durante un período de 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción agitó a la misma temperatura por 15 min y después calentó lentamente a -10°C y agitó por 30 min más. La mezcla de reacción de nuevo se enfrió a -78°C, 6-Isopropoxi-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (9 g, 0,0381 mol) en THF (50 ml) se agregó por goteo durante un período de 30 min y agitó a -78°C. Después de 1h, dietil oxalato (7,8 ml, 0,0571 mol) se agregó por goteo a -78°C; la mezcla de reacción se llevó lentamente a 0°C y agitó por 1h. La mezcla de reacción se enfrió a -5°C, extinguí con una solución de 1,5N HCl y extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró para dar el compuesto deseado (10,5 g, 92%) como un sólido amarillo pálido.
- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17-7,13 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,61-6,59 (d, J = 24 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,47-4,24 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,54-2,53 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

Paso 7: 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato



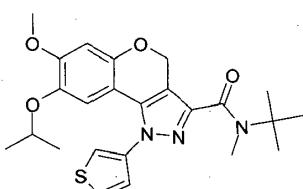
- 15 A una solución de ((2Z)-hidroxi(6-isopropoxi-7-metoxi-4-oxo-2H-cromen-3(4H)-iliden)acetato de etilo (6,0 mg, 0,0223 mol) en una mezcla de etanol (150 ml) y ácido acético (150, ml) se agregó clorhidrato de 3-tienilhidrazina (2,7 g, 0,0223 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío. El resto se disolvió con acetato de etilo (20 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (6,5 g, 88%) como un sólido blanquecino.
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02-8,01 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 7,86-7,83 (dd, J = 4 , 16 Hz, 1H), 7,35-7,34 (dd, J = 1,2, 4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,31-1,287 (m, 3H), 1,07 (s, 6H).

Paso 8: Ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



- 25 A una solución de 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato (4 g, 0,0108 mol) en mezcla de THF (70 ml), H_2O (20 ml), MeOH (10 ml) se agregó LiOH. H_2O (1,4 g, 0,0326 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con una solución de 1,5N HCl. El filtrado se secó bajo alto vacío para dar el compuesto deseado (3,3 g, 79%) como un sólido blanquecino.
- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (bs, 1H), 8,01-8,00 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 7,85-7,83 (dd, J = 4 , 16 Hz, 1H), 7,35-7,33 (dd, J = 1,2, 4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,07 (s, 6H).

Paso 9: Terc-butil-metil-amida de ácido 8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (19)



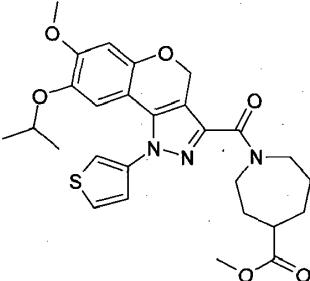
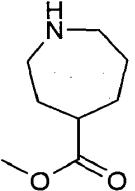
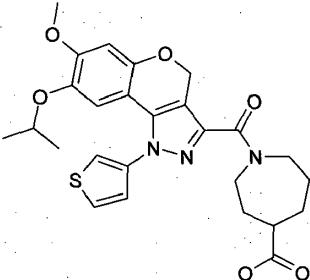
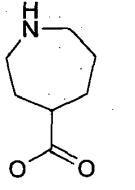
- 35 A una solución agitada de ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1,1 g, 0,0028 mol) in DCM (50 ml) se agregó N-terc-butil metil amina (0,3 g, 0,0034 mol), HATU (1,3 g, 0,0034 mol) y DIPEA (0,8 ml, 0,0043 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguíó

con agua (20 ml), extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/ acetato de etilo (8:2) como eluyente para dar el compuesto deseado (1,1 g, 85%) como un sólido blanquecino.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97-7,96 (dd, $J = 1,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (dd, $J = 4, 16$ Hz, 1H), 7,34-7,32 (dd, $J = 1,2, 4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,39-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,06 (s, 6H).

m/z: 456 [M+H]⁺

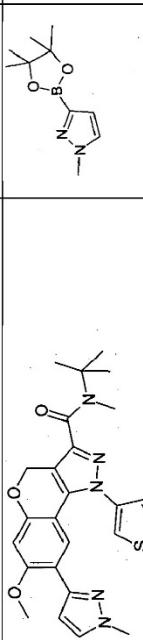
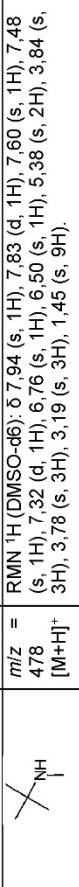
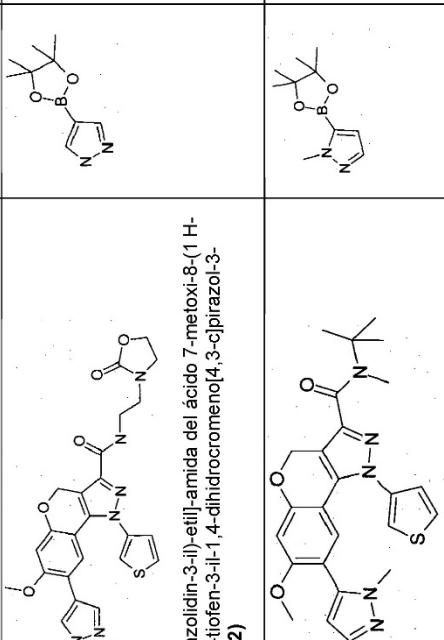
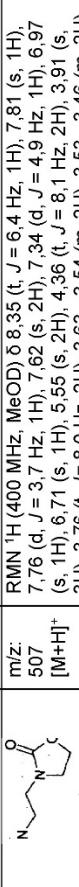
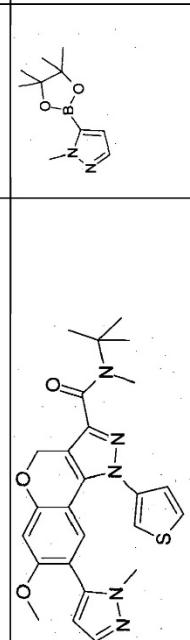
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 7.

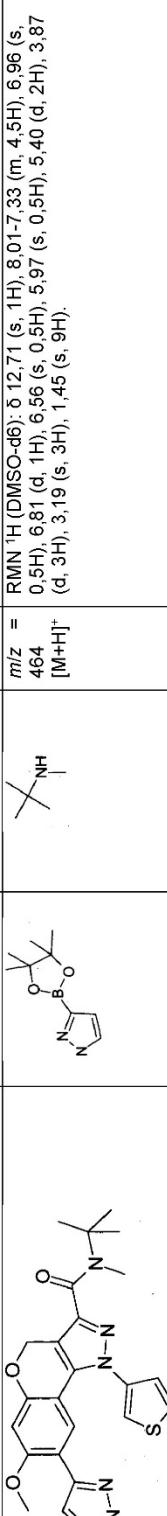
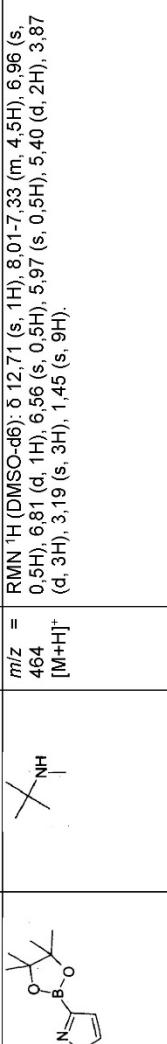
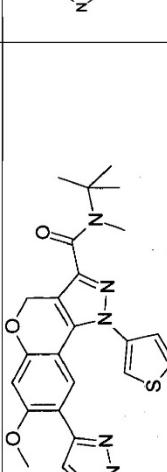
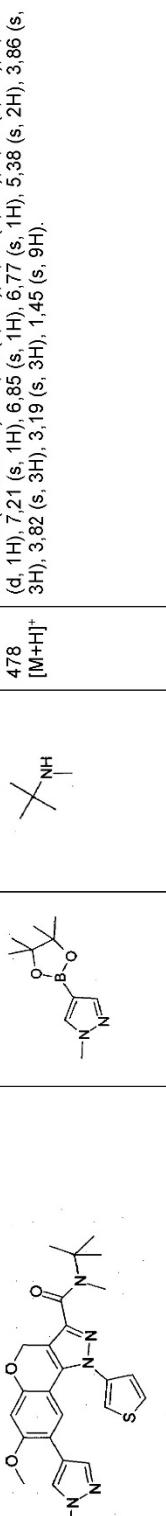
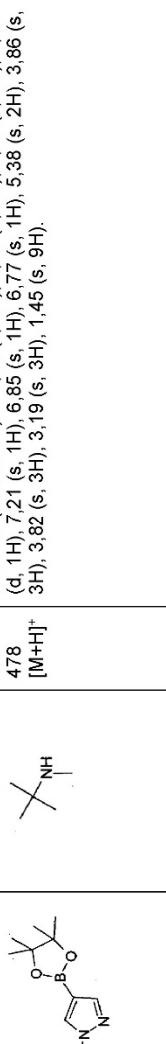
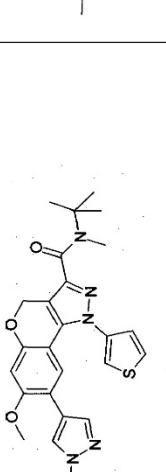
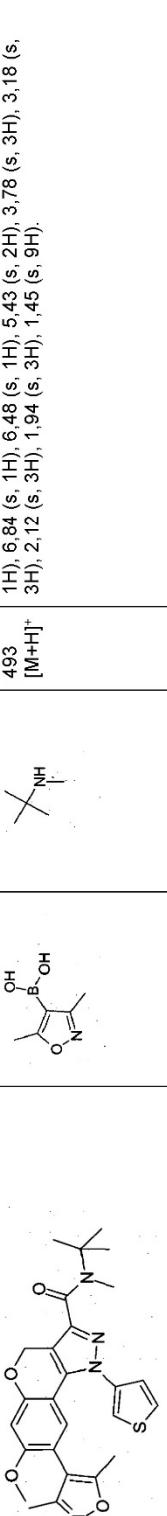
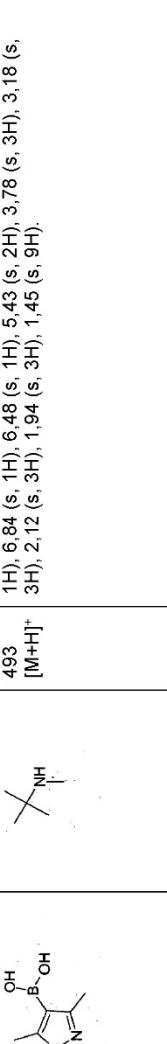
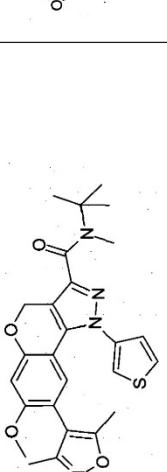
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
 Éster metílico del ácido 1-(8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-azepan-4-carboxílico (24)		m/z: 526 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 4,39 - 4,22 (m, 1H), 4,06 (dt, $J = 12,9, 6,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H)
 Ácido 1-(8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-azepan-4-carboxílico (25)		m/z: 512 [M+H] ⁺	RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 4,21 (ddt, $J = 30,6, 14,1, 4,9$ Hz, 1H), 4,04 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 2,58 - 2,44 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

10

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1:

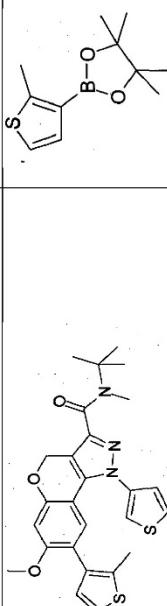
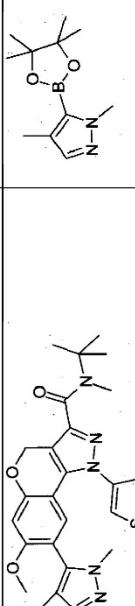
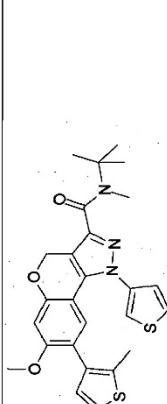
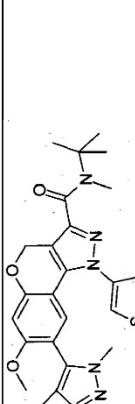
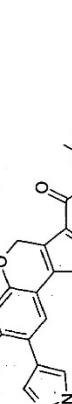
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
			m/z: 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,31 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,70 (s, 9H), 1,54 (s, 9H).
Éster terc-butilílico del ácido 4-[3-(terc-butil-metil-carbamilo)-7-metoxi-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-8-il]-pirazol-1-carboxílico (20)				
			m/z: 509 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (53)				
			m/z: 498 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,57 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,65-6,62 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(5-Fluoro-tiofen-2-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (54)				
			m/z: 477 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,83 (1H), 6,67 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (55)				

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
				
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazo[3-carboxilico (63)				
				
[2-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ethyl]-amida del ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazo[3-carboxilico (62)				
				
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromen[4,3-c]pirazo[3-carboxilico (64)				

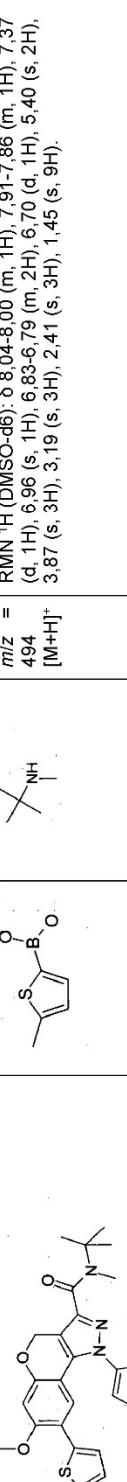
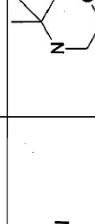
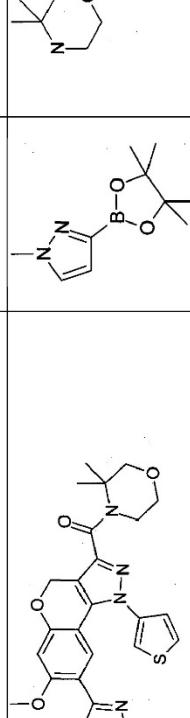
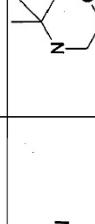
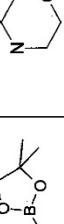
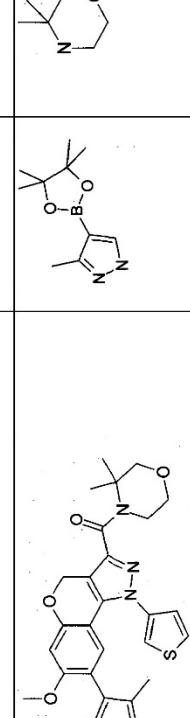
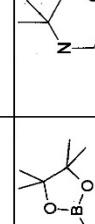
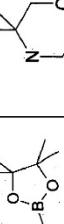
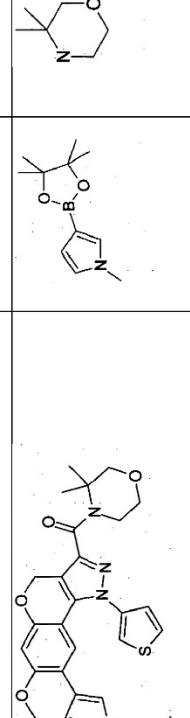
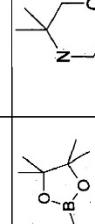
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
 <p>Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilico (65)</p>			$m/z =$ 464 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 12,71 (s, 1H), 8,01-7,33 (m, 4,5H), 6,96 (s, 0,5H), 6,81 (d, 1H), 6,56 (s, 0,5H), 5,97 (s, 0,5H), 5,40 (d, 2H), 3,87 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
 <p>Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilico (66)</p>			$m/z =$ 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
 <p>Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(3,5-dimetil-isooxazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilico (67)</p>			$m/z =$ 493 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

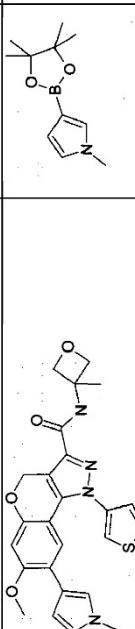
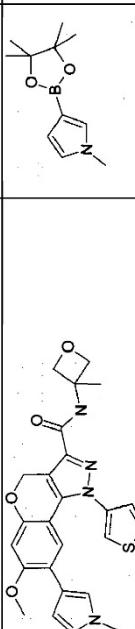
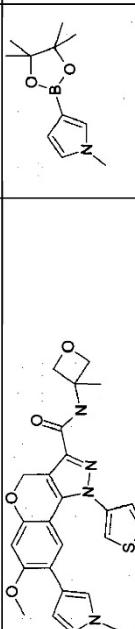
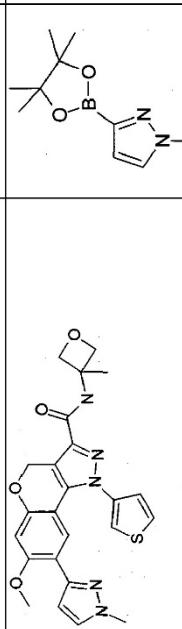
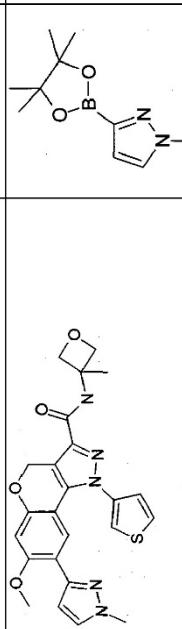
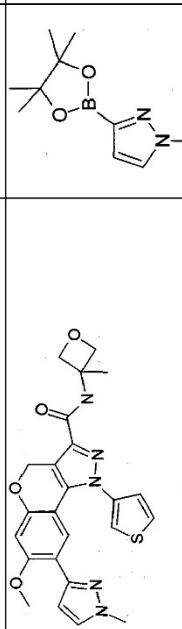
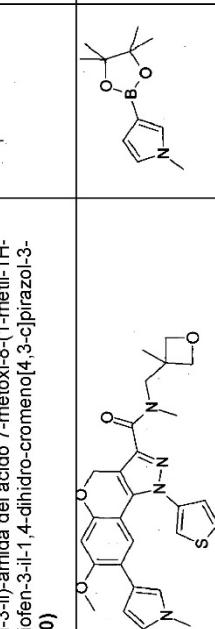
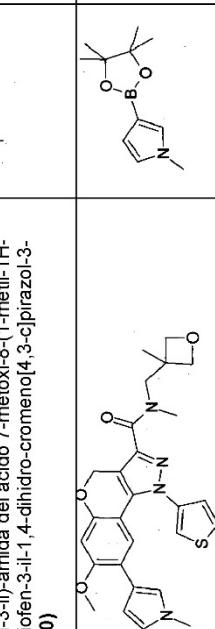
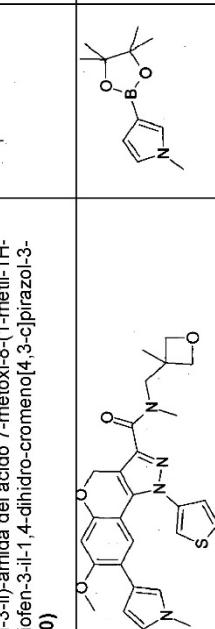
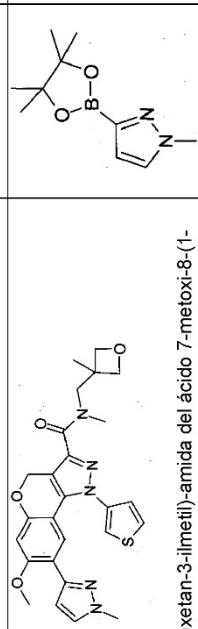
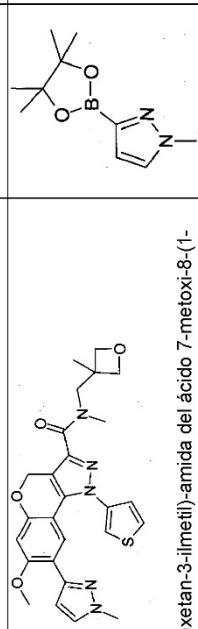
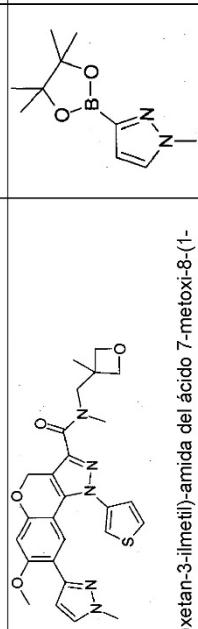
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
7-Metoxi-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-terc-butil-metil-amida del ácido cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (68)			m/z = 493 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.25-2.15 (m, 5H), 1.44 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-pirimidin-5-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (70)			m/z = 476 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-pirimidin-5-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (71)			m/z = 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

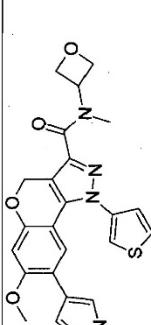
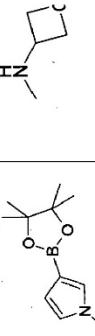
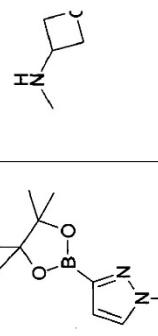
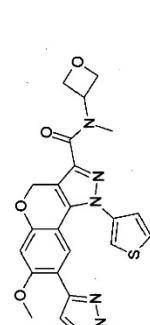
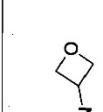
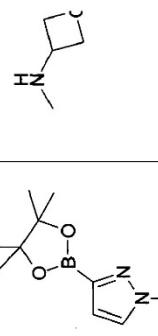
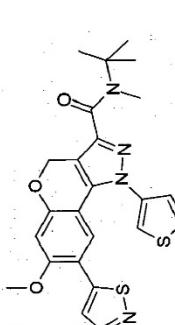
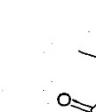
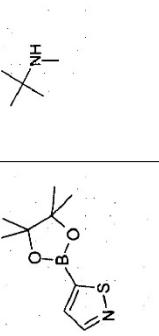
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS $m/z =$ [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d ₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
			$m/z =$ 465 [M+H] ⁺	$\text{RMN } ^1\text{H}$ (DMSO-d ₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
			$m/z =$ 495 [M+H] ⁺	$\text{RMN } ^1\text{H}$ (DMSO-d ₆): δ 8.03 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
			$m/z =$ 794 [M+H] ⁺	$\text{RMN } ^1\text{H}$ (DMSO-d ₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.97 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
			<i>m/z</i> 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.45 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
			<i>m/z</i> 492 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 7.85 - 7.80 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida LC/MS	RMN
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(3-clíprazol-3-carboxilico (81)			m/z = 481 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.99 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.09 (s, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(3-clíprazol-3-carboxilico (88)			m/z = 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.97 (d, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.35 (dd, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(2,3-dimetil-tiofen-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-clíprazol-3-carboxilico (82)			m/z = 492 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (d, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
			$m/z =$ 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,04-8,00 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(5-metil-tiofen-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilico (93)				
			$m/z =$ 506 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,96 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (94)				
			$m/z =$ 506 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 12,41 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (95)				
			$m/z =$ 505 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,02 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,79 (t, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (98)				

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida LC/MS	RMN
			$m/z =$ 477 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,89 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,78 (t, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).
			$m/z =$ 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,90 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).
			$m/z =$ 505 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,02 (d, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,54 (dd, 2H), 4,23 - 4,10 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35 (d, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,27 (d, 3H).
			$m/z =$ 506 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,96 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,55 (dd, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,18 (d, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,27 (d, 3H).

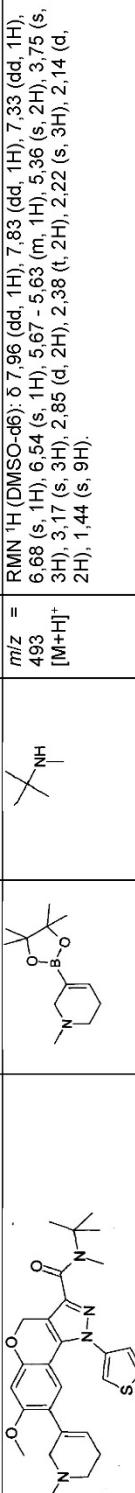
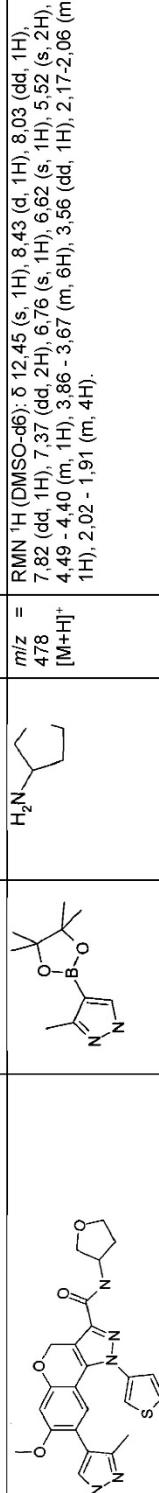
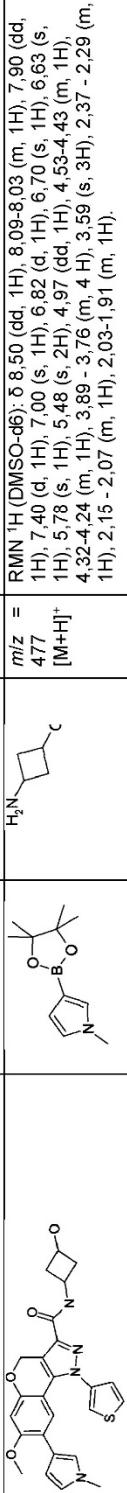
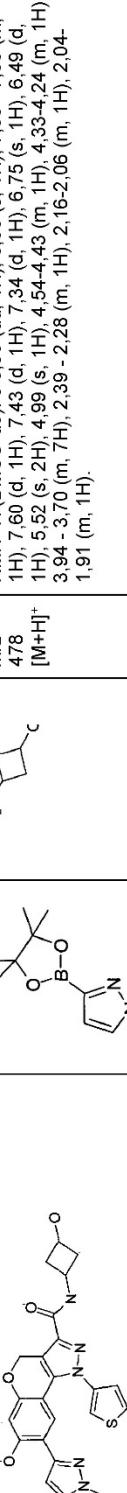
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
 <p>Metil-oxetan-3-il-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (103)</p>			$m/z =$ 477 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,05 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 5,94 (s, 0,5H), 5,80 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,22 (s, 0,5H), 4,72 (s, 4H), 4,71 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H).
 <p>Metil-oxetan-3-il-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (104)</p>			$m/z =$ 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,99 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,94 (s, 0,5H), 5,42 (s, 2H), 5,22 (s, 0,5H), 4,72 (s, 4H), 4,09 (q, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,18 (d, 5H).
 <p>Terc-butil-metilamida del ácido 8-isotiazol-5-il-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (105)</p>			$m/z =$ 481 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,45 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (108)			$m/z = 506 [M+H]^+$	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7.97 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).
(3-Metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (109)			$m/z = 478 [M+H]^+$	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8.92 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).
Metil-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (110)			$m/z = 506 [M+H]^+$	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7.97 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.03-6.00 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.54 (dd, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.26 (d, 3H).
(3-Hidroximetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (111)			$m/z = 494 [M+H]^+$	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8.73 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.37 (dd, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il]-8-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (120)			m/z: 533 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il]-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (121)			m/z: 534 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,01 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 6H), 1,55 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il]-8-(1,3,5-metoxi-1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (122)			m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (123)			m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida	LC/MS	RMN
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (124)				m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,81 (d, J = 8,9 Hz, 6H), 3,50 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (125)				m/z: 505 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,96 - 5,89 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (126)				m/z: 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).

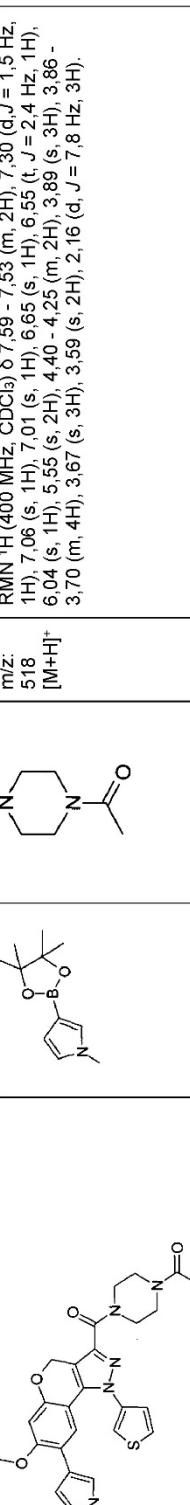
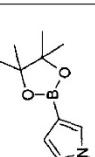
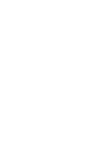
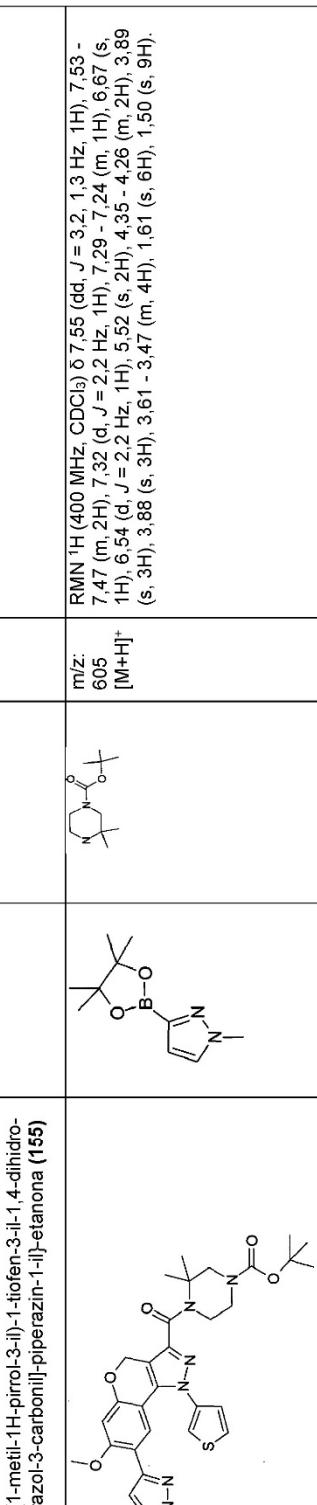
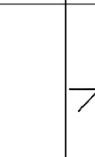
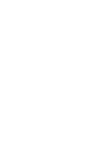
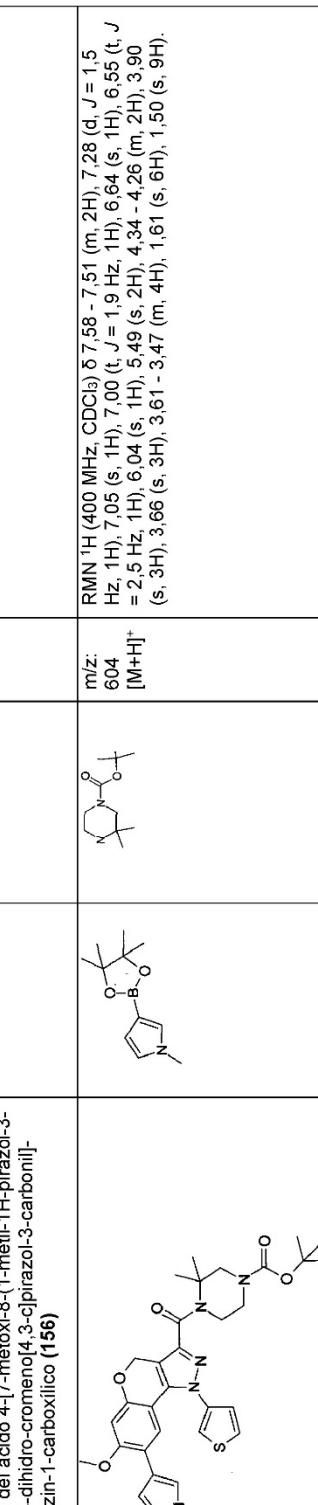
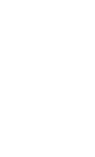
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,89 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-imidazol-4-yl)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (129)			m/z 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,95 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(3-metil-1H-imidazol-4-yl)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (130)			m/z 465 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,07 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-oxazol-2-il-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (132)				

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS m/z [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7.96 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 1,44 (s, 9H).
			m/z 493 [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 12,45 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,37 (dd, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,86 - 3,67 (m, 6H), 3,56 (dd, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H).
			m/z 478 [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,50 (dd, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,97 (dd, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 4 H), 3,59 (s, 3H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H).
			m/z 477 [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,50 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 7H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04- 1,91 (m, 1H).
			m/z 478 [M+H] ⁺	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,50 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 7H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04- 1,91 (m, 1H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
(3-Hidroxi-ciclobutil)-amida del ácido 7-metoxi-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (138)			m/z = 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8.50 (dd, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.51 (d, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 5H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 4H).
[7-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il-(3-trifluorometil-morfolin-4-il)-metanona (144)			m/z: 546 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.69 - 5.49 (m, 2H), 5.31 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 43.8, 13.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 24.9, 12.6 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 14.2 Hz, 1H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-((E)-3-metoxi-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (147)			m/z = 468 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7.99 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.63 (dt, 1H), 5.37 (d, 2H), 3.93 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida	LC/MS	RMN
<p>Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (148)</p>				$m/z =$ 480 [M+H] ⁺ 1,44 (s, 9H).	RMN^1H (DMSO-d ₆): δ 7.92 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.29 (t, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.74 (quinteto, 2H).
<p>Terc-butil-metil-amida del ácido 8-ciclopent-1-enil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (149)</p>				$m/z =$ 464 [M+H] ⁺ 2H), 1.44 (s, 9H).	RMN^1H (DMSO-d ₆): δ 7.97 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.76 (quinteto, 2H),
<p>Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (150)</p>				$m/z =$ 492 [M+H] ⁺ 3,73 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).	RMN^1H (DMSO-d ₆): δ 7.97 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H) 6.72 (s, 1H) 5.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H),
<p>Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(2,5-dihidro-furan-3-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (151)</p>				$m/z =$ 466 [M+H] ⁺ 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).	RMN^1H (DMSO-d ₆): δ 7.98 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.34 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.69-4.62 (m,

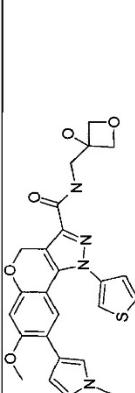
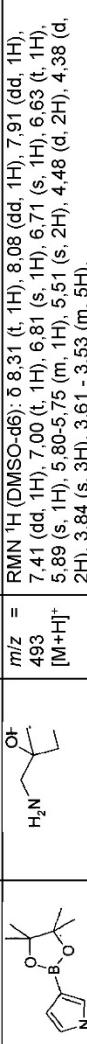
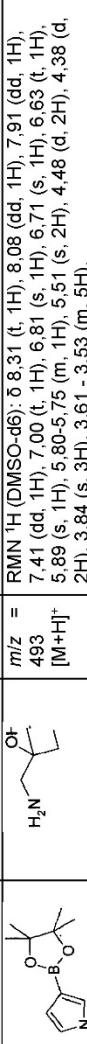
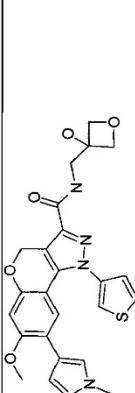
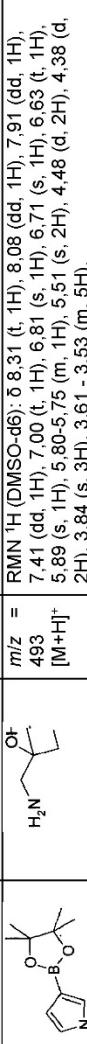
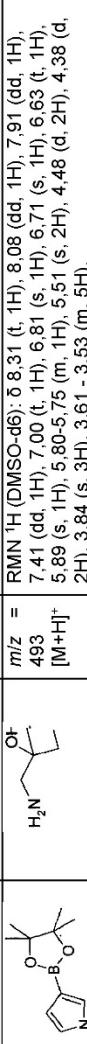
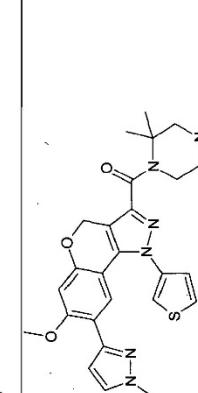
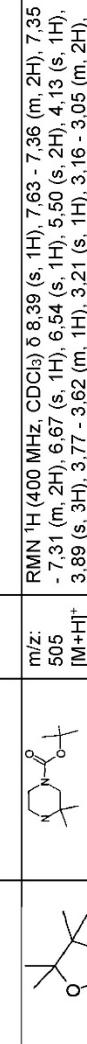
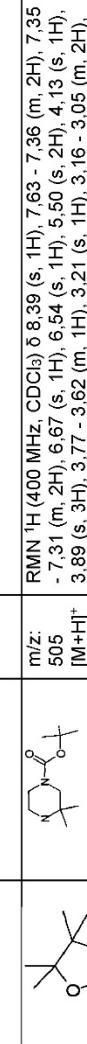
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.92 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (t, 3H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-(1-etoximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (152)			<i>m/z</i> 523 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.21 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
Terc-butil-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (153)			<i>m/z</i> 478 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H).
(2,8-Dioxa-5-aza-espíro[3.5]non-5-il)-17-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il-metanona (154)			<i>m/z</i> 520 [M+H] ⁺	- - - - -

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida	LC/MS	RMN
				m/z: 518 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,16 (d, J = 7,8 Hz, 3H).
				m/z: 605 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).
				m/z: 604 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

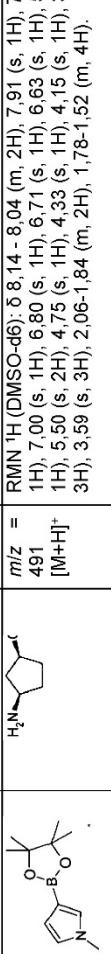
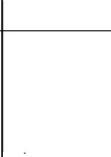
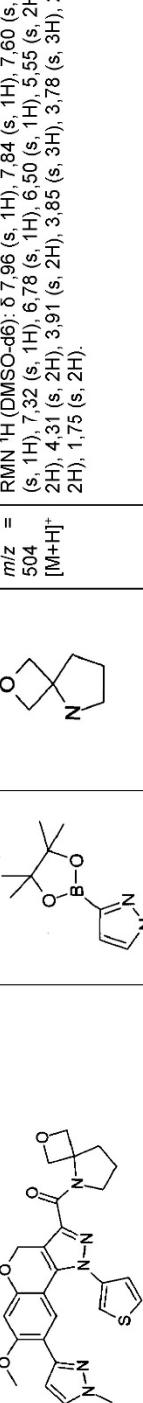
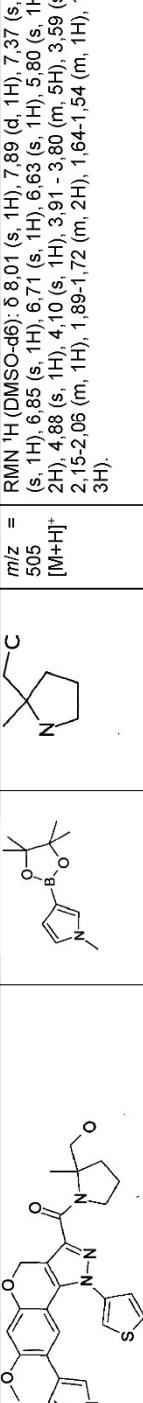
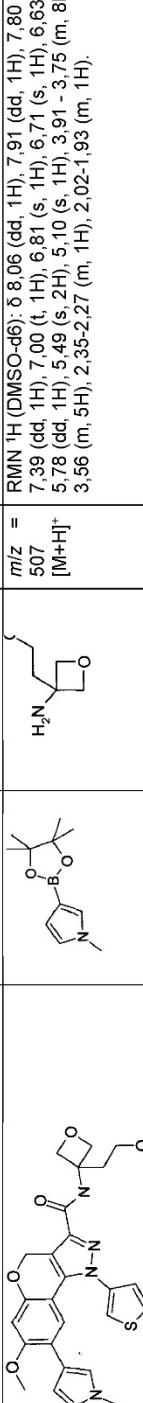
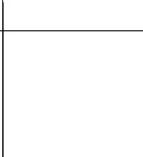
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 4H), 3,63 - 3,41 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).
			603 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,33 - 2,29 (m, 5H), 1,59 (s, 6H).
			519 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,33 - 2,29 (m, 5H), 1,59 (s, 6H).
			518 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,0, 3,3 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,06 - 6,01 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 2,30 (s, 5H), 1,59 (s, 6H).

[7-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromenol-4,3-cpirazol-3-yl]-[2,2,4-trimetil-piperazin-1-il]-metanona (159)

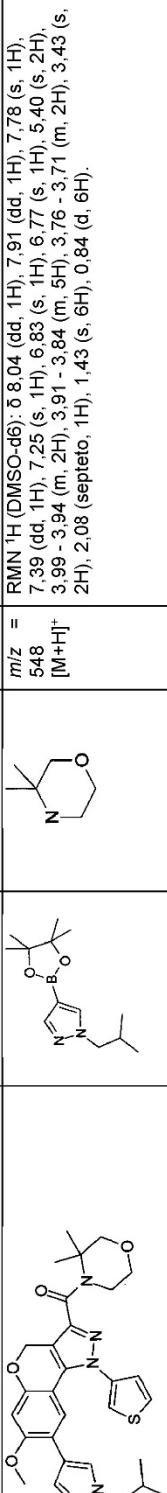
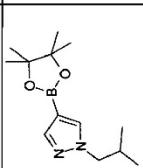
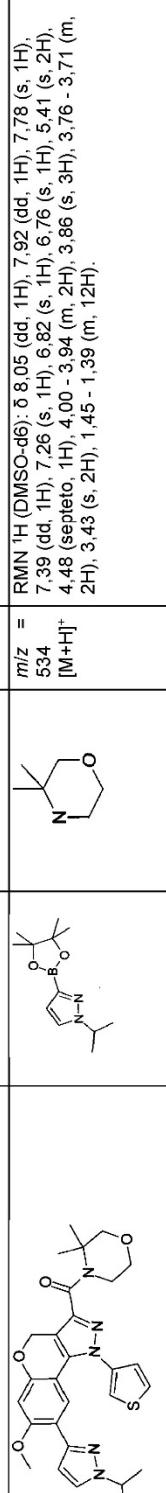
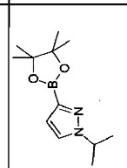
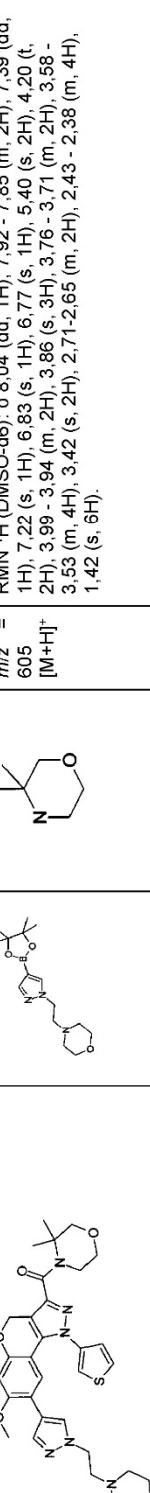
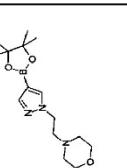
[7-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dihidrocromenol-4,3-cpirazol-3-yl]-[2,2,4-trimetil-piperazin-1-il]-metanona (160)

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida LC/MS	RMN
			$m/z =$ 493 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.31 (t, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 5H).
			$m/z =$ 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.32 (t, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (d, 2H).
			$m/z:$ 505 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (s, 1H), 7.63 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 6H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	RMN <i>m/z</i> : [M+H] ⁺
(2,2-Dimetil-piperazin-1-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-difidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-1-metanona (170)			504 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,03 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,69 (s, 6H).
(4,7-Diaza-espíro[2.5]octi-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (171)			503 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 6H), 3,20 - 2,99 (m, 4H), 1,16 - 0,95 (m, 4H).
((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-Hidroxiciclopentil)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (172)			492 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,11 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,06-1,85 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 4H).

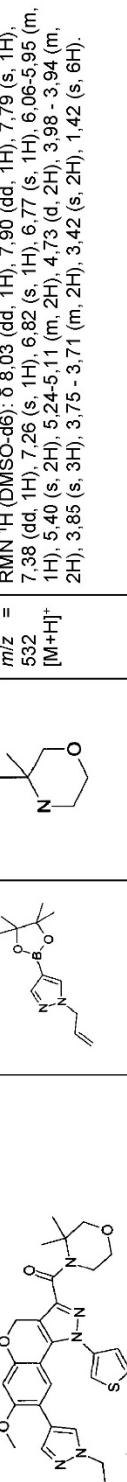
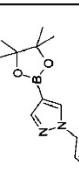
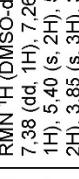
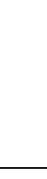
Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
			$m/z =$ 491 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 4H).
			$m/z =$ 504 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,75 (s, 2H).
			$m/z =$ 505 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 5H), 3,59 (s, 4H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).
			$m/z =$ 507 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,06 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 8H), 3,63 - 3,56 (m, 5H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	Material de partida	LC/MS	RMN
				$m/z =$ 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 4H), 1.05 (s, 3H).
				$m/z =$ 545 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.71 (m 2H), 3.43 (s, 2H), 3.06 (t, 2H), 1.43 (s, 6H).
				$m/z =$ 534 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (septeto, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.44-1.39 (m, 12H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
			$m/z =$ 548 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 5H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.08 (septeto, 1H), 1.43 (s, 6H), 0.84 (d, 6H).
			$m/z =$ 534 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.05 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (septeto, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 12H).
			$m/z =$ 605 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN 1H (DMSO-d ₆): δ 8,04 (dd, 1H), 7,91 - (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).
{8-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-1H-pirazol-4-yl]-7-metoxi-1-tiofen-3-yl}-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-yl-(3,3-dimetil-morfolin-4-yl)-metanona (203)			<i>m/z</i> 563 [M+H] ⁺	RMN 1H (DMSO-d ₆): δ 8,04 (dd, 1H), 7,91 - (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-yl)-[8-(1-etyl-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-7-metoxi-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-yl]-metanona (204)			<i>m/z</i> 548 [M+H] ⁺	RMN 1H (DMSO-d ₆): δ 7,98 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 4H), 3,75 - 3,70 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (t, 3H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-yl)-[8-(1-etyl-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-7-metoxi-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-yl]-metanona (205)			<i>m/z</i> 580 [M+H] ⁺	RMN 1H (DMSO-d ₆): δ 8,04 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-yl)-[7-metoxi-8-[1-(2-metoximetoxi-etyl)-1H-pirazol-4-yl]-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-yl]-metanona (206)			<i>m/z</i> 589 [M+H] ⁺	RMN 1H (DMSO-d ₆): δ 8,04 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,47 - 2,43 (m, 4H), 1,69 - 1,64 (m, 4H), 1,42 (s, 6H).

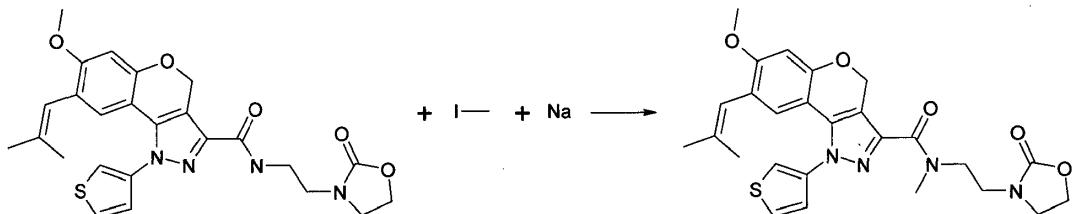
(3,3-Dimetil-morfolin-4-yl)-[7-metoxi-8-[1-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-1H-pirazol-4-yl]-1-tiofen-3-yl-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-yl]-metanona (206)

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
			$m/z =$ 532 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.03 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.06-5.95 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.24-5.11 (m, 2H), 4.73 (d, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).
			$m/z =$ 564 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 1.98 (quinteto, 2H), 1.42 (s, 6H).
			$m/z =$ 578 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.14 (t, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).
			$m/z =$ 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 6H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.36 (t, 3H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-propil-1H-pirazol-4-)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (211)			$m/z =$ 534 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8.04 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.77 (sexteto, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.82 (t, 3H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(5-metil-2-propil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (212)			$m/z =$ 548 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.94 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 5H), 3.60 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.54 (sexteto, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.62 (t, 3H).
(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-(2-étil-2H-pirazol-3-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (213)			$m/z =$ 520 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7.96 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 7H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.17 (t, 3H).

Ejemplo 8

Metil-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (23)



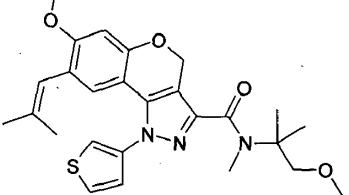
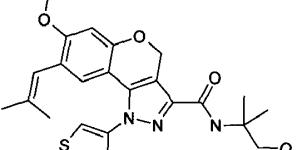
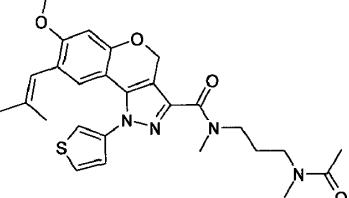
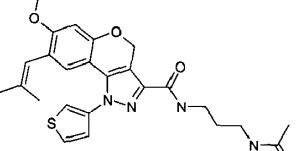
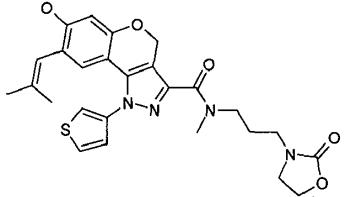
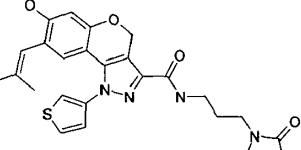
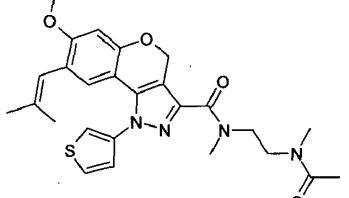
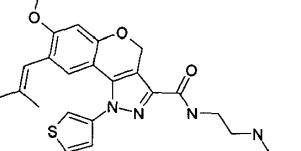
5 A [2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-amida ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (22,00 mg; 0,04 mmol; 1,00 eq.) se agregó N,N-Dimetil-formamida (0,50 ml) e hidruro de sodio (2,67 mg; 0,07 mmol; 1,50 eq.). La reacción se agitó a TA por 10 min, después se agregó yodometano (0,00 ml; 0,05 mmol; 1,10 eq.) (1 gota) y la reacción se agitó a TA por 15 min. Se agregó agua y el producto extrajo con EtOAc y lavó con agua. La capa orgánica se secó, filtró, concentró. El resto se secó al alto vacío, después liofilizó para dar el producto deseado (22,5mg, 99%) como un sólido blanquecino.

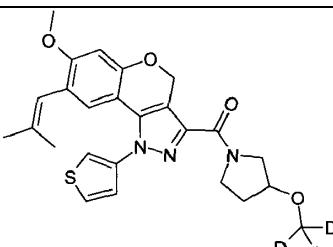
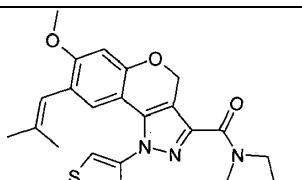
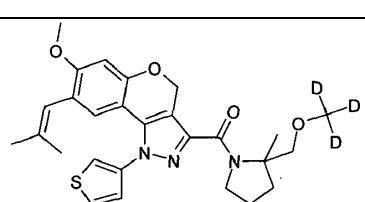
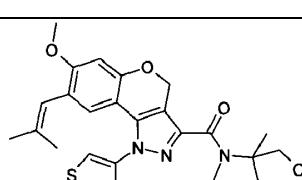
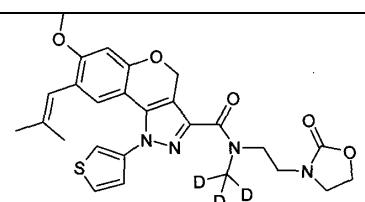
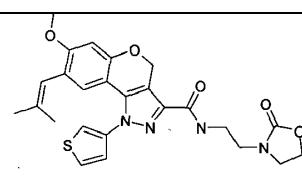
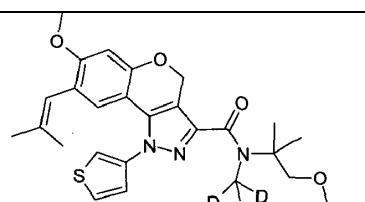
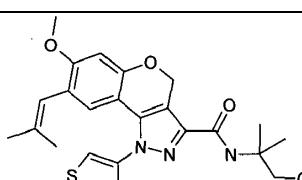
10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,53 (d, J = 3,8 Hz, 3H). m/z: 509 [$\text{M}+\text{H}]^+$

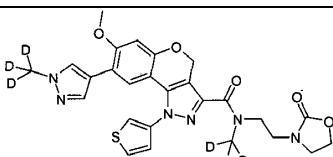
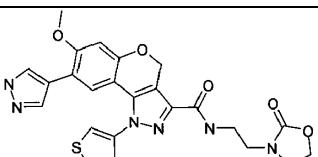
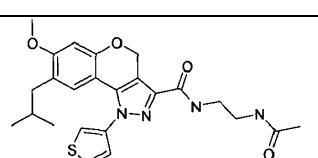
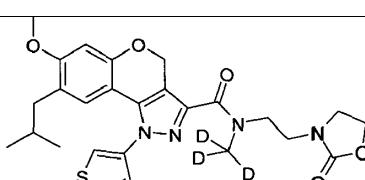
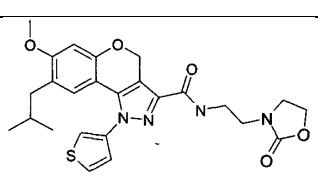
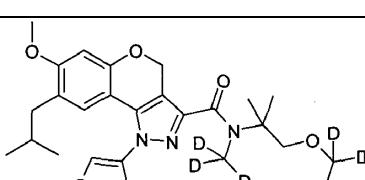
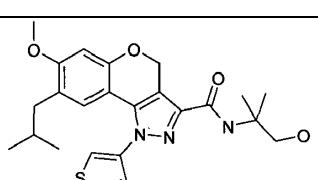
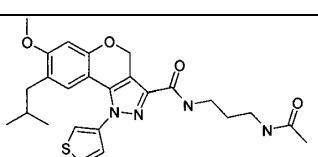
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 8 anterior:

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
[2-(ciclobutanocarbonil-metil-amino)-etil]-metil-amida del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (29)		m/z: 539 [$\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,54 - 5,45 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
		m/z: 553 [$\text{M}+\text{H}]^+$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 - 6,32 (m, 1H), 5,59 - 5,36 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 19,2, 11,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 19,7, 6,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 1,76 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		m/z: 482 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 6H).
(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (31)			
		m/z: 509 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,61 - 5,50 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 23,0, 9,4 Hz, 4H), 3,38 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,12 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 2,97 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).
[3-(Acetyl-metil-amino)-propil]-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (32)			
		m/z: 523 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,72 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,54 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,43 - 3,28 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).
Metil-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (33)			
		m/z: 495 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 13,2, 7,7 Hz, 3H), 3,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 3H), 2,88 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,52 (d, J = 8,4 Hz, 3H).
[2-(Acetyl-metil-amino)-etil]-metil-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (34)			

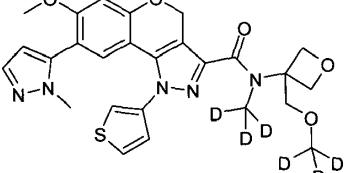
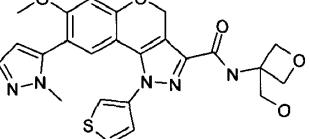
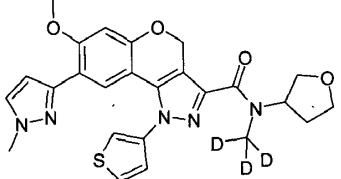
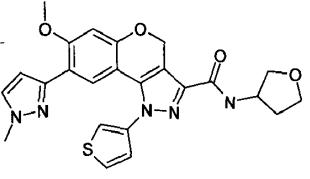
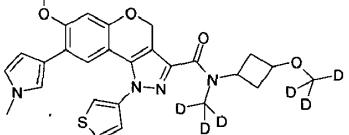
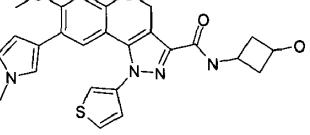
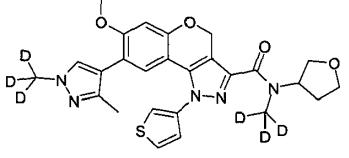
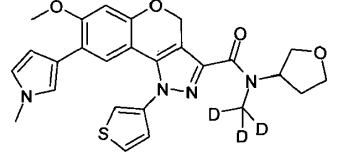
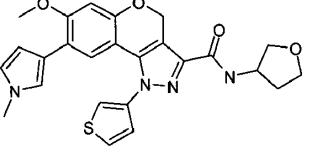
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		m/z: 469 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,62 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,33 - 4,15 (m, 2H), 4,05 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,14 - 1,92 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
[7-Metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]- (3-metoxi-d3-pirrolidin-1-il)-metanona (49)			
		m/z: 497 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 17,8, 7,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,71 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 6H).
(2-Metoxi-d3-metil-2-metil-pyrrolidin-1-il)- [7-methoxy-8-(2-methyl-propenyl)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]- metanona (51)			
		m/z: 512 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,53 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).
Metil-d3-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 7-methoxi-8-(2-metil-d3-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (56)			
		m/z: 488 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,55 - 1,48 (m, 9H).
(2-Metoxi-d3-1,1-dimetiletil)-metil-amida del ácido 7-methoxi-8-(2-metil-d3-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (58)			

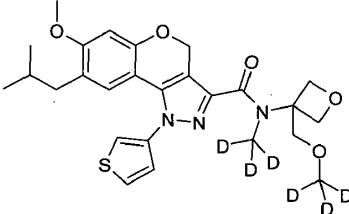
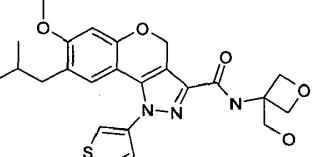
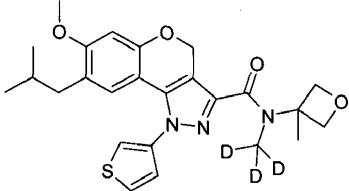
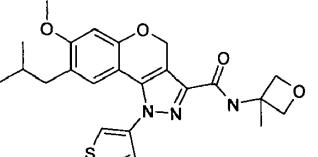
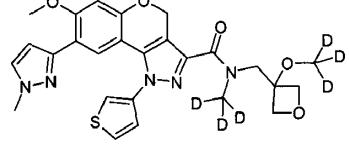
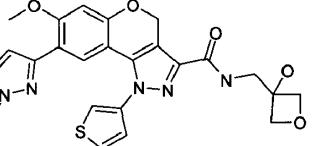
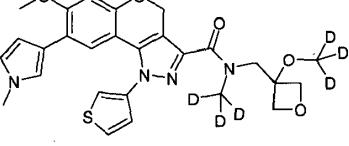
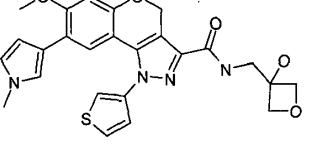
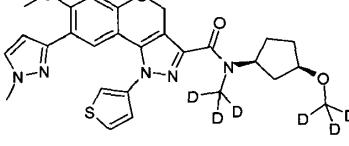
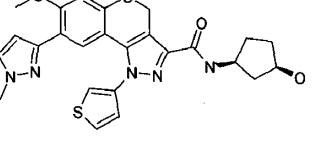
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		m/z: 471 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).
(2-Metoxi-d3-1,1-dimethyl-ethyl)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (59)			
		m/z: 484 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 - 3,41 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).
[2-(Acetyl-metil-d3-amino)-ethyl]-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (60)			
		m/z: 515 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (dd, J = 14,6, 7,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,53 (dd, J = 16,7, 6,7 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (d, J = 19,2 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 3H).
[2-(Acetyl-metil-d3-amino)-ethyl]-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (61)			
		m/z: 555 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (dd, J = 29,4, 18,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 3,37 - 3,23 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 16,1, 8,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,30 (dd, J = 18,3, 9,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,70 (m, 6H), 1,48 (s, 3H).
[3-(Ciclobutanocarbonil-metil-d3-amino)-propil]-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (69)			

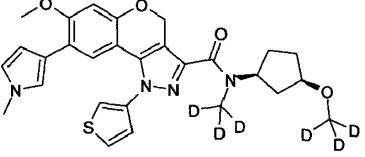
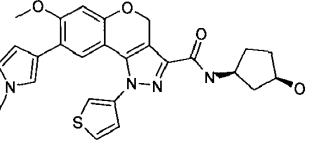
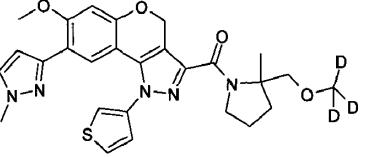
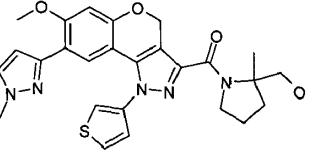
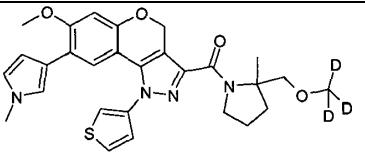
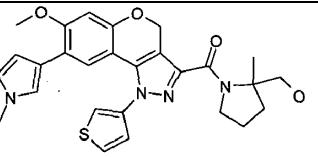
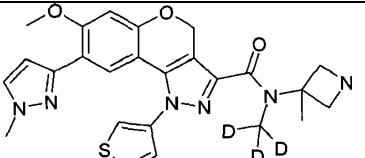
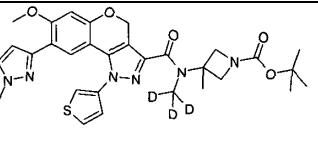
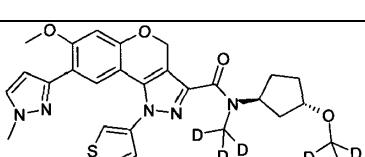
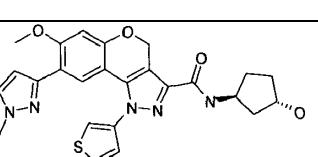
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		m/z: 541 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 1H).
[2-(Acetilmethyl-d3-amino)-etil]-metil-d3-amida del ácido 8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (82)		m/z = 503 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,95 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,44 (m, 3H), 2,15 (d, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,82 (d, 2H), 1,62 (septeto, 1H), 0,74 (d, 6H).
		m/z = 514 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,59 (d, 2H), 3,50-3,38 (m, 3H), 2,15 (d, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 0,75 (d, 6H).
		m/z = 490 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,13 (d, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,74 (d, 6H).
[3-(Acetilmethyl-d3-amino)-propil]-metil-d3-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (84)		m/z = 517 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 8,01-7,92 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,15 (d, 2H), 2,01 - 1,56 (m, 6H), 0,74 (d, 6H).

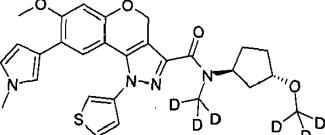
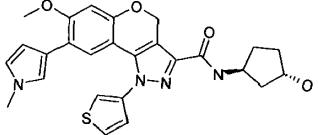
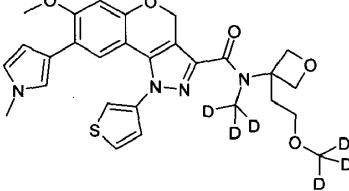
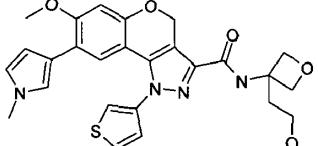
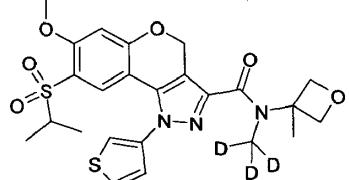
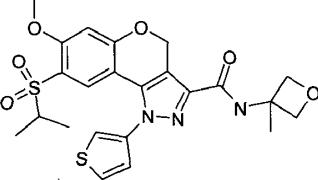
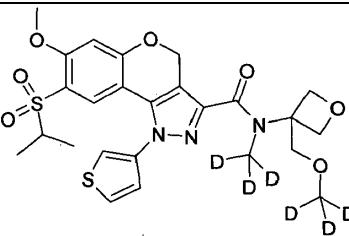
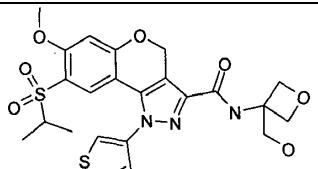
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
<p>Metil-d3-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ethyl]-amida del ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (85)</p>		m/z: 524 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 5,67 - 5,56 (m, 2H), 4,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H).
<p>(2-Acetilamino-etyl)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (87)</p>		m/z = 484 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,38 (t, 0,3H), 8,04 - 7,78 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,49 (t, 1H), 3,30-3,15 (m, 6H), 1,84 - 1,72 (m, 5H), 1,62 (s, 1H), 1,43 (d, 3H).
<p>(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(1-metil-d3-1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (96)</p>		m/z: 509 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,58- 7,53 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,55 (s, 6H).
<p>Metil-d3-((1R,3S)-3-metil-d3-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (107)</p>		m/z = 541 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,98 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,39 (d, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,09 (s, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,18 (s, 5H), 2,21 (d, 1H), 1,88 - 1,19 (m, 6H).

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		$m/z = 527$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,04 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).
(3-Metoxi-d3-metil-oxetan-3-il)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (113)			
		$m/z = 528$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,02-7,95 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).
(3-Metoxi-d3-metil-oxetan-3-il)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (114)			
		$m/z = 494$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,08-8,00 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).
Metil-d3-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (115)			
		$m/z = 495$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,98 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).
Metil-d3-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (116)			
		$m/z = 495$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).
Metil-d3-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (118)			

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
 (3-Metoxi-d3-metil-oxetan-3-il)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (119)		<i>m/z</i> = 528 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,39-7,34 (dd, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).
 Metil-d3-(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (140)		<i>m/z</i> = 495 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,97 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,54 (m, 10H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 1,95 (s, 1H).
 (3-Metoxi-d3-ciclobutil)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (142)		<i>m/z</i> = 511 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,06-8,00 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,12-4,86 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,97-3,79 (m, 3,5H), 3,70-3,50 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,24 - 1,98 (m, 2H).
 Metil-d3-(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 8-(1-metil-3-metil-d3-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (143)		<i>m/z</i> = 512 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,02-7,97 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,81-3,53 (m, 4H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 4H).
 Metil-d3-(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (146)		<i>m/z</i> = 494 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,03 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 - 3,53 (m, 7H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,97 (s, 1H).

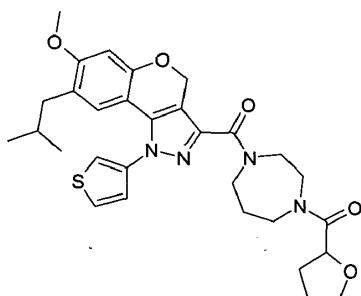
Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		$m/z = 504$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,96 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 1,62 (septeto, 1H), 0,74 (d, 6H).
(3-Metoxi-d3-metil-oxetan-3-il)-metil-d3-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (162)			
		$m/z = 471$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,96 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 4H), 0,74 (d, 6H).
Metil-d3-(3-metoxi-oxetan-3-il)-amida del ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (163)			
		$m/z = 528$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00-7,93 (m, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,59-4,41 (m, 4H), 3,99 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,76 (m, 3H), 3,69 (s, 1H).
(3-Metoxi-d3-oxetan-3-ilmetil)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (167)			
		$m/z = 527$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,06-7,99 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,58 - 4,40 (m, 5H), 3,99 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).
(3-Metoxi-d3-oxetan-3-ilmetil)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (168)			
		$m/z = 526$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,48-5,36 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,88-3,67 (m, 7H), 2,14 (s, 1H), 1,85-1,49 (m, 5H).
((1S,3R)-3-Metoxi-d3-ciclopentil)-metil-d3-amida del ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidro-cromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (177)			

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		$m/z = 525$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,44-5,32 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,87 - 3,67 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 1,87-1,49 (m, 5H).
		$m/z = 523$ [M+H] ⁺	
		$m/z = 522$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 5H), 3,62-3,54 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,42 (s, 3H).
		$m/z = 494$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,23 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 4H), 1,05 (s, 3H).
		$m/z = 526$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00-7,90 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,63-7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,50-5,26 (m, 2,5H), 5,02 (s, 0,5H), 3,91-3,75 (m, 7H), 2,02 - 1,51 (m, 6H).

Compuesto	Material de partida	LC/MS	RMN
		$m/z = 525$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,45-5,24 (m, 2,5H), 5,01 (s, 0,5H), 3,84 (s, 4H), 3,64-3,57 (m, 4H), 2,03 - 1,50 (m, 8H).
		$m/z = 541$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,03 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 7H), 3,67-3,56 (m, 6H).
		$m/z = 521$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,99 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (septeto, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,08 (d, 6H).
		$m/z = 554$ [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,99 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,93-3,85 (m, 5H), 3,45 (septeto, 1H), 1,08 (d, 6H).

Ejemplo 9

(8-Isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-[1,4]diazepam-1-il]-metanona (21)



Paso 1: Al ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (70,00 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 85,68 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,04 ml; 0,22 mmol; 1,20 eq.) 1-boc-hexahidro-1,4-diazepina (0,04 ml; 0,22 mmol; 1,20 eq.) y 2,4,6-tríodo de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,08 ml; 0,27 mmol; 1,50 eq.). Despues de agitar a temperatura ambiente por 2 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y 1N HCl. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, filtró, concentró para dar terc-butil éster de ácido 4-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (103,00 mg; 0,18 mmol) como una espuma blanca. A terc-butil éster de ácido 4-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico-[1,4]diazepam-1-carboxílico (103,00 mg; 0,18 mmol) en metanol (1,00 ml; 24,69 mmol; 135,58 eq.) se agregó cloruro de hidrógeno (0,46 ml; 1,82 mmol; 10,00 eq.) (4M en dioxano). Despues de agitar por 4h la mezcla de reacción se concentró a sequedad y diluyó con agua. La mezcla se liofilizó para dar [1,4]Diazepam-1-il-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona como un sólido blanco.

Paso 2: A [1,4] diazepam-1-il-(8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (30,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 242,64 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,01 ml; 0,08 mmol; 1,20 eq.), ácido tetrahidro-2-furoico (0,01 ml; 0,13 mmol; 2,00 eq.) y 2,4,6-tríodo de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,03 ml; 0,10 mmol; 1,50 eq.). Despues de agitar por 30 min a temperatura ambiente, la reacción se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (10,7 mg, 30%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 4,9, 3,5 Hz, 2H), 4,70 – 4,58 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 3,82 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 2,19 – 1,83 (m, 3H), 1,78 – 1,60 (m, 2H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 565 [M+H]⁺

Ejemplo 10

Metilamida de ácido 7-metoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (22)



25

Paso 1: Al ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.) en un frasco de microondas, se agregó terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (108,35 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii), complejo con diclorometano (1:1) (20,05 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), y carbonato de cesio (0,25 ml; 0,49 mmol; 2,00 eq.) (3 Molar solución in agua). El recipiente se selló y sometió a vacío y volvió a llenar con nitrógeno (3 veces). La reacción se calentó en microondas a 100°C por 30min. La mezcla se diluyó con EtOAc y lavó con agua y 1N HCl. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró, concentró para dar ácido 8-(1-terc-butoxicarbonil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico como un producto crudo.

Paso 2: Al ácido 8-(1-terc-Butoxicarbonil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (121,00 mg; 0,24 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,50 ml; 23,40 mmol; 95,64 eq.) se agregó DIPEA (0,09 ml; 0,49 mmol; 2,00 eq.), tetrafluoroborato de o-(benzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (157,13 mg; 0,49 mmol; 2,00 eq.), y n-terc-butilmethylamina (0,06 ml; 0,49 mmol; 2,00 eq.). Despues de agitar por 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar terc-butil éster de ácido 4-[3-(terc-Butil-metil-carbamoil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il]-pirazol-1-carboxílico como un sólido blanco (99 mg, 72%).

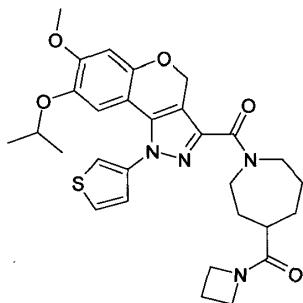
Paso 3: Al terc-butil éster de ácido 4-[3-(terc-Butil-metil-carbamoil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-il]-pirazol-1-carboxílico (99,00 mg; 0,18 mmol) en metanol (3,00 ml; 74,06 mmol; 302,68 eq.) se agregó ácido clorhídrico (0,20 ml; 0,80 mmol; 3,27 eq.) (4M en dioxano). Despues de agitar a temperatura ambiente por 1h, la mezcla se concentró

y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el producto deseado (33,8 mg, 34%) como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,7 Hz, 3H). m/z: 408 [M+H] $^+$

Ejemplo 11

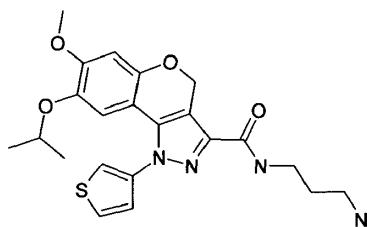
[4-(Azetidin-1-carbonil)-azepan-1-il]-[8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (26)



- 10 Al ácido 1-(8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)azepan-4-carboxílico (45,00 mg; 0,09 mmol; 1,00 eq.) en DCM (2,00 ml; 31,20 mmol; 354,72 eq.) se agregó DIPEA (0,02 ml; 0,13 mmol; 1,50 eq.), Azetidina (0,01 ml; 0,13 mmol; 1,50 eq.) y 2,4,6-tríoxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisofosfinano (0,08 ml; 0,13 mmol; 1,50 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min la mezcla de reacción se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el producto deseado (24,5 mg, 51%) como un sólido blanco.
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,24 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,55 – 5,41 (m, 2H), 4,59 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,23 – 3,86 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,77 – 3,49 (m, 1H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 2,42 – 2,07 (m, 4H), 2,03 – 1,68 (m, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 6H). m/z: 551 [M+H] $^+$

Ejemplo 12

(3-Amino-propil)-amida del ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (27)



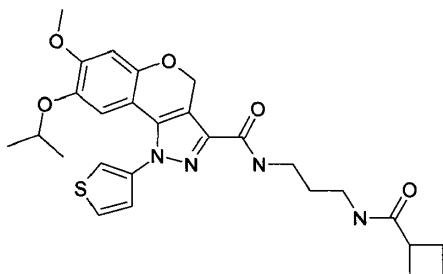
- 25 **Paso 1:** Al ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (120,00 mg; 0,31 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 50,24 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,07 ml; 0,37 mmol; 1,20 eq.), n-boc-1,3-diaminopropano (81,16 mg; 0,47 mmol; 1,50 eq.) y 2,4,6-tríoxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisofosfinano (0,14 ml; 0,47 mmol; 1,50 eq.). Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar Terc-butil éster de ácido {3-[(8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-amino]-propil}-carbámico (170 mg, 100%) como un sólido blanco.

- 30 **Paso 2:** Al Terc-butil éster de ácido {3-[(8-Isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil)-amino]-propil}-carbámico (172,70 mg; 0,32 mmol) en metanol (4,00 ml; 98,75 mmol; 317,98 eq.) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (0,31 ml; 1,24 mmol; 4,00 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente por 18h la mezcla de reacción se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (71,3 mg, 52%) como un sólido blanco.

- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 – 8,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 – 3,59 (m, 2H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H). m/z: 443 [M+H] $^+$

Ejemplo 13

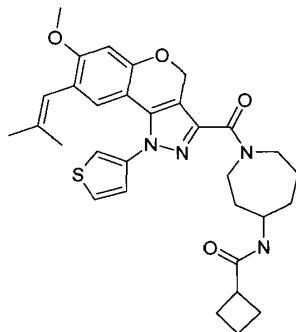
[3-(Ciclobutancarbonil-amino)-propil]-amida de ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (28)



- 5 Al ácido 8-isopropoxi-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (3-amino-propil)-amida (**27**) (65,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) in DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 106,21 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,03 ml; 0,18 mmol; 1,20 eq.), ácido ciclobutancarboxílico (0,14 ml; 1,50 mmol; 10,21 eq.) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,13 ml; 0,22 mmol; 1,50 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente por 18 h la mezcla de reacción se concentró a sequedad y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (55,8 mg, 72%) como un sólido blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,02 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 3,31 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6H). m/z: 525 [M+H]⁺

Ejemplo 14

- 15 {1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-il}-amida de ácido ciclobutancarboxílico (**37**)

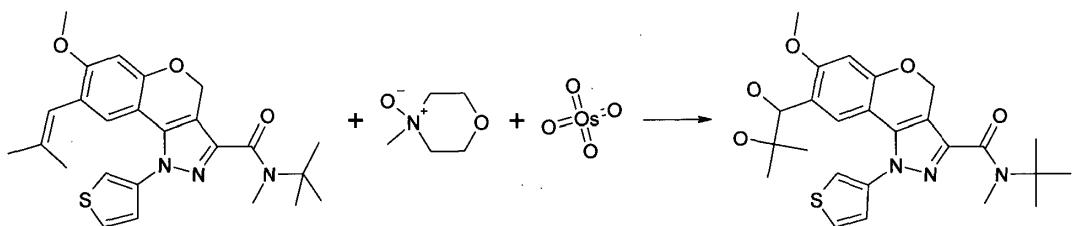


- 20 A la (4-amino-azepan-1-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (55,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 135,76 eq.) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,02 ml; 0,14 mmol; 1,20 eq.) ácido ciclobutancarboxílico (0,14 ml; 1,50 mmol; 13,05 eq.) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,10 ml; 0,17 mmol; 1,50 eq.). Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃, y extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (60,3 mg, 94%) como un sólido blanco.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,60 – 5,45 (m, 3H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,26 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,00 – 2,81 (m, 1H), 2,31 – 2,06 (m, 4H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 4H), 1,54 (s, 3H). m/z: 547 [M+H]⁺

Ejemplo 15

- 30 Terc-butil-metil-amida de ácido 8-(1,2-Dihidroxi-2-metil-propil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (**38**)

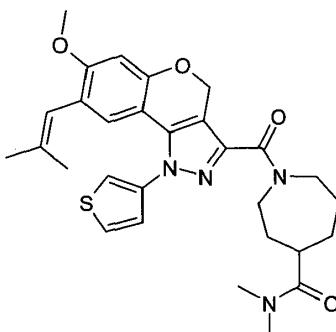


5 A la terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.) en agua (0,10 ml), y acetona (0,40 ml) se agregó 4-óxido de 4-metilmorfolina (23,35 mg; 0,20 mmol; 3,00 eq.) y tetraóxido de osmio (0,51 mg; 0,00 mmol; 0,03 eq.). Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente la mezcla se extinguío con sulfuro sódico saturado y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró, concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (22,5 mg, 70%) como un sólido blanco.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J = 3,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,53 – 5,38 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,28 (dd, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). m/z: 486 [$\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 16

Dimetilamida de ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (41)

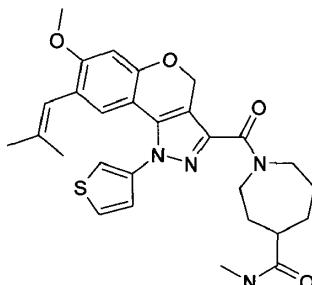


15 Al ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (100,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 79,19 eq.) se agregó N,N-Disisopropiletilamina (0,04 ml; 0,24 mmol; 1,20 eq.), clorhidrato de dimetilamina (24,10 mg; 0,30 mmol; 1,50 eq.) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,17 ml; 0,30 mmol; 1,50 eq.). Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el compuesto deseado (92,3 mg, 88%) como un sólido blanco.

20 RMN ^1H (500 MHz, cdcl_3) δ 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,14 (ddd, $J = 13,8, 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,52 – 5,41 (m, 2H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,70 – 1,53 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H). m/z: 535 [$\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 17

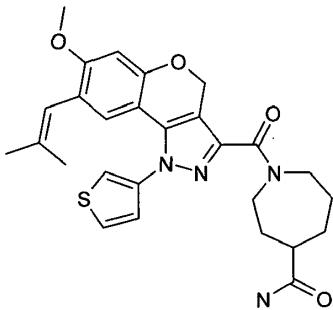
Metilamida de ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (42)



En una forma similar al ejemplo 16, la metilamida de ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico obtenida del ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (100,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,60 mmol; 79,19 eq.) y clorhidrato de metilamina (13,30 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.). El compuesto deseado se obtuvo en 52% de rendimiento (53,5 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, cdcl₃) δ 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,55 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,18 (dt, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,95 (dt, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 3H), 2,34 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,84 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 2H), 1,54 – 1,51 (s, 3H). m/z: 521 [M+H]⁺

10 Ejemplo 18

Amida de ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (43)

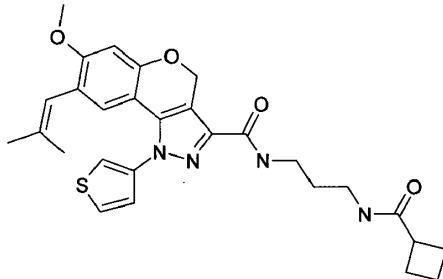


Al ácido 1-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-azepan-4-carboxílico (75,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) en DMSO (1,00 ml) se agregó 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (119,72 mg; 0,74 mmol; 5,00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18h, después se agregó acetato de amonio (34,17 mg; 0,44 mmol; 3,00 eq.) y la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente por 2 h. Después de la finalización, se agregó agua a la mezcla y el sólido formado se filtró, enjuagó con agua para dar el compuesto deseado (62,5 mg, 84%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (500 MHz, cdcl₃) δ 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,47 – 5,43 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,12 (dt, J = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,88 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,76 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H). m/z: 507 [M+H]⁺

Ejemplo 19

[3-(ciclobutancarbonil-amino)-propil]-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (57)



30 **Paso 1:** En una forma similar al ejemplo 12 paso 1, se obtuvo Terc-butil éster de ácido (3-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-amino)-propil)-carbámico del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,39 mmol) y N-boc-1,3-diaminopropano (102,5mg, 0,59mmol, 1,5 eq.).

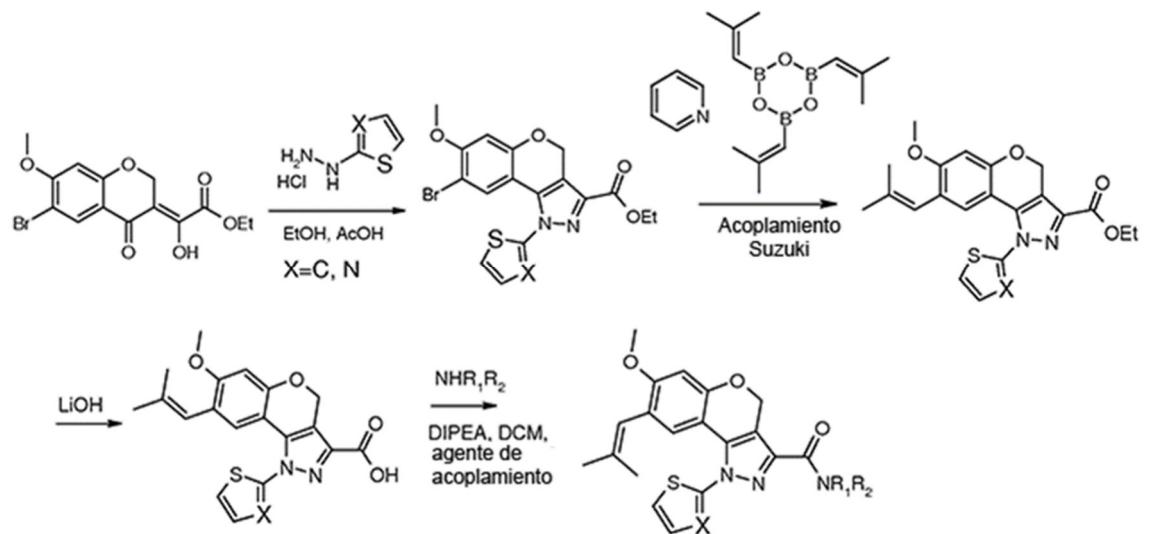
Paso 2: En una forma similar al ejemplo 12 paso 2, se obtuvo la (3-amino-propil)-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico de Terc-butil éster de ácido (3-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-amino)-propil)-carbámico y HCl (4M en dioxano).

35 **Paso 3:** En una forma similar al ejemplo 12, paso 1, se obtuvo la [3-(ciclobutancarbonil-amino)-propil]-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico de la (3-amino-propil)-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) y

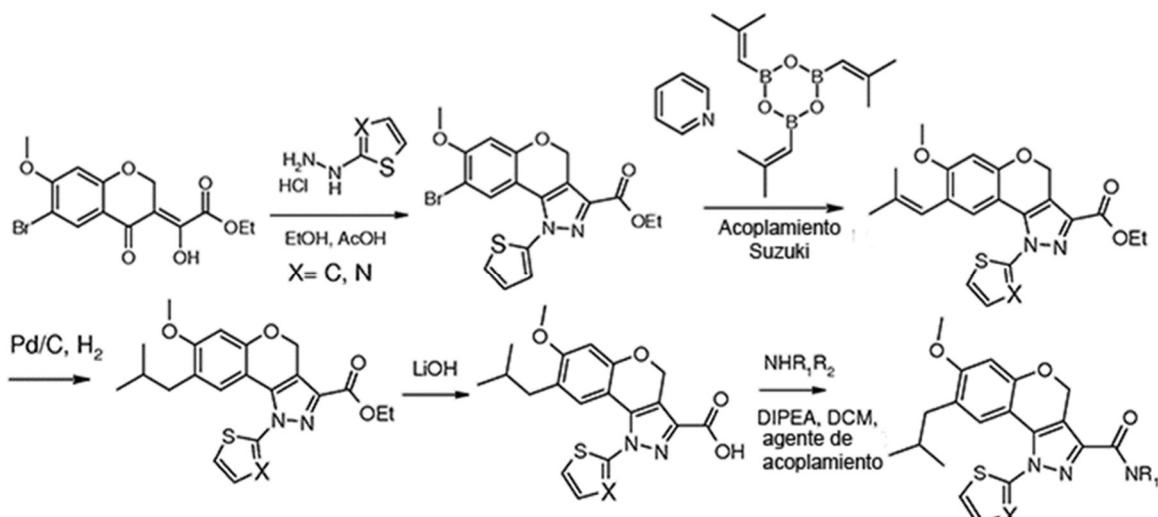
ácido ciclobutancarboxílico (0,14 ml; 1,50 mmol; 6,58 eq.). El compuesto deseado se obtuvo en 97% de rendimiento (115 mg) como un sólido blanco.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,25 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 12,3, 5,9 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,32 (dt, J = 19,0, 9,7 Hz, 2H), 2,19 (dd, J = 18,8, 9,9 Hz, 2H), 1,98 (dd, J = 18,7, 8,5 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). m/z: 521 [M+H] $^+$

Esquema 3:



Esquema 4:

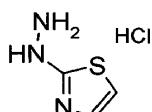


10

Ejemplo 20

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (89)

Paso 1: Clorhidrato de 2-hidrazino-1,3-tiazol



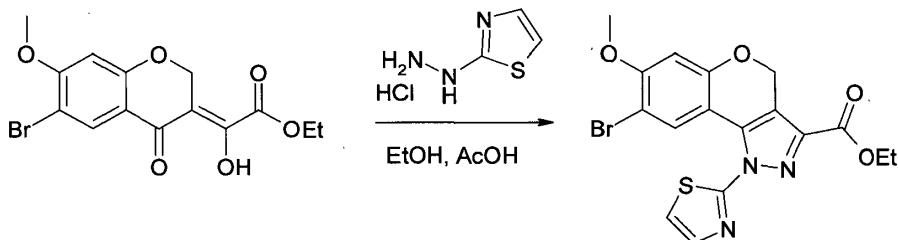
15

A una mezcla de 2-aminotiazol (10,0 g, 100 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (80 ml), se agregó una solución de nitrito de sodio (6,90 g, 100 mmol) en agua (50 ml) por goteo a -10°C. La mezcla de reacción se agitó por 10 min a la

misma temperatura y seguido por la adición de cloruro de estaño (II) (37,9 g, 200 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) por goteo cuidadosamente de tal forma que la temperatura de la solución no exceda -10°C. Despues de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 30 min a la misma temperatura. Los cristales resultantes se recolectaron y filtraron. El cristal se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto deseado (11,0 g, 97%) como un sólido café.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (bs, 1H), 7,27-7,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,00-6,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,45 (bs, 3H). m/z: 116 [M+H]⁺

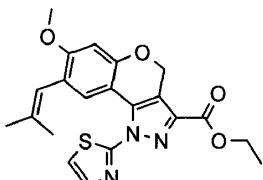
Paso 2: 8-Bromo-7-metoxi-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



10 A una solución de etil-(6-bromo-7-metoxi-4-oxo-2*H*-cromen-3(4*H*)-iliden)(hidroxi)acetato (3,0 g, 0,0084 mol) en una mezcla de etanol (100 ml) y ácido acético (100 ml) se agregó clorhidrato de 2-Hidrazino-1,3-tiazol (1,9 g, 0,0126 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío. El resto se disolvió con acetato de etilo (40 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (1,5g, 41%) como un sólido amarillo pálido.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,37-4,32 (dd, J = 7,0, 14,2, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,34-1,31 (t, J = 7,1, 14,2, 3H). m/z: 438 [M+H]⁺

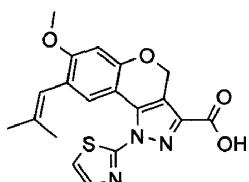
Paso 3: 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



20 A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (2,6 g, 0,0059 mol) en THF (100 ml) se agregó complejo de 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxanpridina (2,9 g, 0,0089 mol), diclorhidrato de bis(trifenilfosfina)palladio (II) (417 mg, 0,0006 mol) y trifosfato potásico (2,0 g, 0,0149 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y agua (10 ml) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice en malla (60-120) y éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (2,2 g, 90%) como un sólido amarillo pálido.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,87-7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,35-4,33 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,34-1,31 (t, J = 7,1, 14,2 Hz, 3H). m/z: 412 [M+H]⁺

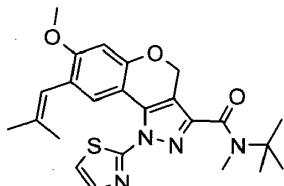
Paso 4: Ácido 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



35 A una solución de 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (1 g, 0,0024 mol) en mezcla de THF (35 ml), H₂O (10 ml), MeOH (5 ml) se agregó LiOH.H₂O (302 mg, 0,0073 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con 1,5N de solución de HCl. El sólido separado se filtró y secó bajo alto vacío para dar el compuesto deseado (900 mg, 97%) como un sólido blanquecino.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,57 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). m/z: 384 [M+H]⁺

Paso 5: Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



5

A una solución de ácido 7-metoxi-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (900 mg, 0,0023 mol) en DCM (50 ml) se agregó N-terc-butil metil amina (225 mg, 0,0028 mol), HATU (1,1 g, 0,0028 mol) y diisopropil etil amina (0,6 ml, 0,0035 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio (10 ml, 10%), extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (1 x 100 ml, 10% solución), salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (850 mg, 80%) como un sólido blanquecino.

10

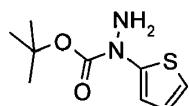
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,79-7,76 (dd, J = 3,5, 6,3 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). m/z: 453 [M+H]⁺

15

Ejemplo 21

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (90)

Paso 1: 1-(2-tienil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

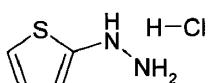


20

A una solución de 2-Bromo tiofeno (10 g, 0,0613 mol) en DMSO (200 ml) se agregó carbazato de terc-butilo (16,3 g, 0,1227 mol), carbonato de cesio (40 g, 0,1227 mol) seguido por Cul (1,2 g, 0,0061 mol) y 4-Hidroxi-L-Proline (1,6 g, 0,0123 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C Por 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, extinguío con agua (100 ml) y extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml x 2), salmuera (100 ml), secó sobre sulfato de sodio y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar el compuesto deseado (3,0 g, 40%) como un líquido café. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89-6,87 (dd, J = 1,7, 5,4 Hz, 1H), 6,81-6,79 (dd, J = 3,4, 7,2 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). m/z: 115 [M+H]⁺

25

Paso 2: Clorhidrato de 2-Tienilhidracina



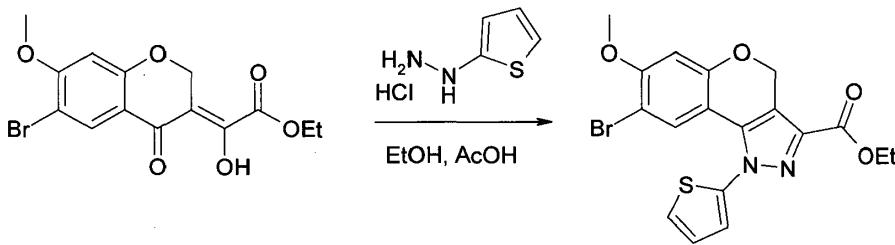
30

A una solución agitada de 1-(2-tienil)hidracincarboxilato de terc-butilo (4,3 g, 0,0201 mol) en diclorometano (20 ml) se agregó HCl en dioxano (30 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 8 h. El solvente orgánico se removió para presión reducida para dar el compuesto deseado (2,9 g, 96%) como un sólido café pálido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (bs, 3H), 8,41 (bs, 1H), 7,07-7,05 (dd, J = 1,4, 5,4 Hz, 1H), 6,85-6,83 (dd, J = 3,6, 5,4 Hz, 1H), 6,72-6,71 (dd, J = 1,4, 3,7 Hz, 1H). m/z: 115 [M+H]⁺

35

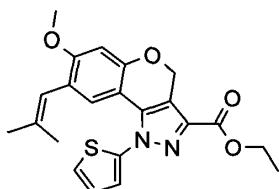
Paso 3: 8-Bromo-7-metoxi-1-(2-tienil)-1, 4-dihidrocromeno [4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de etil-(6-bromo-7-metoxi-4-oxo-2*H*-cromen-3(4*H*)-iliden)(hidroxi)acetato (6,0 g, 0,0168 mol) en una mezcla de etanol (100 ml) y ácido acético (100 ml) se agregó clorhidrato de 2-tienilhidracina (2,9 g, 0,0252 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío. El resto se disolvió con acetato de etilo (40 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (4,0 g, 55%) como un sólido amarillo pálido.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84-7,82 (dd, J = 1,2, 5,5 Hz, 1H), 7,49-7,47 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,24-7,22 (dd, J = 3,8, 5,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,33-4,28 (dd, J = 7,1, 14,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,32-1,28 (t, J = 7,1, 14,2 Hz, 3H). m/z: 437 [M+H]⁺

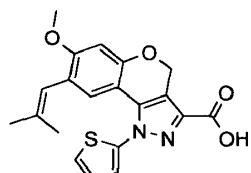
10 **Paso 4:** Éster etílico de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(2-tienil)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxilato etilo (3,8 g, 0,0087 mol) en THF (100 ml) se agregó el complejo de 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxanpridina (4,3 g, 0,0131 mol), diclorhidrato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (306 mg, 0,0004 mol) y trifosfato potásico (2,4 g, 0,0174 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se desgaseó con nitrógeno por 10 min y agua (10 ml) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró al vacío; el producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet: acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (2,5 g, 70%) como un sólido amarillo pálido.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79-7,77 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,45 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 7,20-7,18 (dd, J = 3,7, 5,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,33-4,27 (dd, J = 7,1, 14,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,73 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,32-1,28 (t, J = 7,1, 14,2 Hz, 3H). m/z: 411 [M+H]⁺

Paso 5: Ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



20

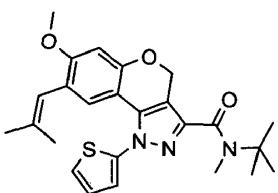
A una solución de éster etílico de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1 g, 0,0024 mol) en mezcla de THF (35 ml), H₂O (10 ml), MeOH (5 ml) se agregó LiOH.H₂O (303 mg, 0,0073 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con solución de 1,5N HCl. El sólido separado se filtró y secó al alto vacío para dar el compuesto deseado (800 mg, 75%) como un sólido blanquecino.

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (bs, 1H), 7,78-7,76 (dd, J = 1,4, 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,44 (dd, J = 1,4, 3,7 Hz, 1H), 7,19-7,17 (dd, J = 3,7, 5,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). m/z: 383 [M+H]⁺

35

Paso 6: Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



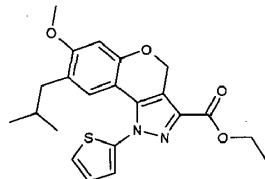
A una solución de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico (800 mg, 0,0021 mol) en DCM (50 ml) se agregó N-terc-butil metilamina (220 mg, 0,0025 mol), HATU (950 mg, 0,0025 mol) y diisopropiletilamina (0,6 ml, 0,0032 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio (10 ml, 10%), extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ solución (1 x 100 ml, 10% solución), salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (850 mg, 90%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75-7,73 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,41 (dd, J = 1,4, 3,6 Hz, 1H), 7,18-7,15 (dd, J = 3,8, 5,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,12 (s, 3H) 1,73 (s, 3H), 1,41 (s, 12 H). m/z: 452 [M+H]⁺

Ejemplo 22

Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico (91)

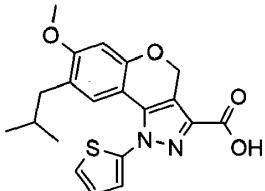
15 **Paso 1:** Éster etílico de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico



A una solución de éster etílico de ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1,2 g, 0,0027 mol) en una mezcla de metanol y acetato de etilo (100 ml) se agregó paladio sobre carbono (20%, 0,24 g). La mezcla de reacción se hidrogenó bajo 3 bar de presión por 8 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para remover el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet/ acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto deseado (1,1 g, 90%) como un sólido blanquecino.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81-7,79 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,41 (dd, J = 1,4, 3,7 Hz, 1H), 7,20-7,18 (dd, J = 3,7, 5,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,33-4,27 (dd, J = 7,0, 14,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,12-2,10 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,32-1,28 (t, J = 7,1, 14,2 Hz, 3H), 0,86-0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

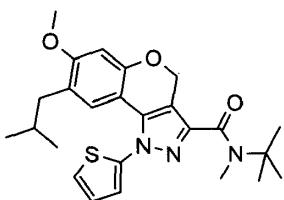
25 **Paso 2:** Ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico



A una solución de éster etílico de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1,1 g, 0,0027 mol) en mezcla de THF (35 ml), H₂O (10 ml), MeOH (5 ml) se agregó LiOH.H₂O (332 mg, 0,0080 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y acidificó con solución 1,5N HCl. El sólido separado se filtró para dar el compuesto deseado (900 mg, 88%) como un sólido blanquecino.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,33 (bs, 1H), 7,79-7,78 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,40 (dd, J = 1,4, 3,7 Hz, 1H), 7,19-7,17 (dd, J = 3,8, 5,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,12-2,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,59-1,56 (m, 1H), 0,71-0,70 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 385 [M+H]⁺

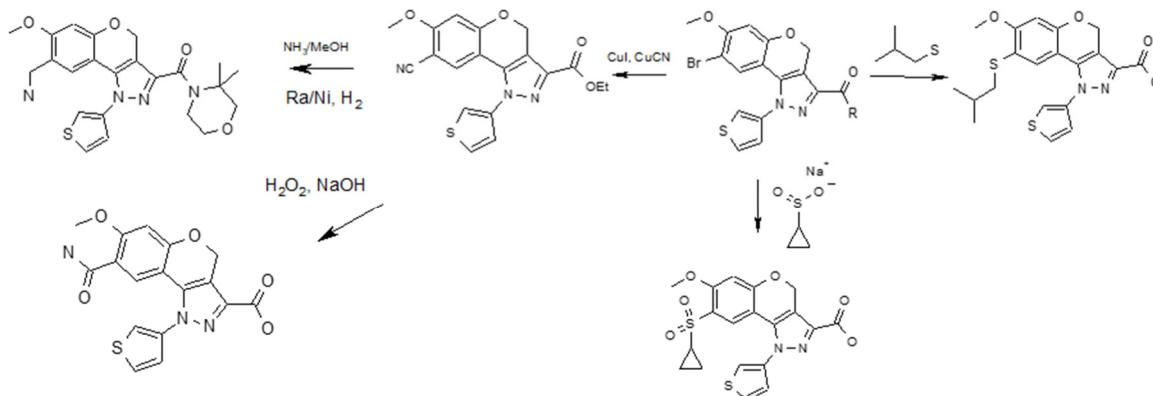
35 **Paso 3:** Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromo[n4,3-c]pirazol-3-carboxílico



5 A una solución de ácido 8-isobutil-7-metoxi-1-tiofen-2-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (900 mg, 0,0023 mol) in DCM (50 ml) se agregó N-terc-butil metil amina (245 mg, 0,0028 mol), HATU (1,0 g, 0,0028 mol) y diisopropiletilamina (0,6 ml, 0,0038 mol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se extinguío con bicarbonato de sodio (10 ml, 10%), extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ solución (100 ml, 10% solución), salmuera (100 ml) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió al vacío; el producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando éter pet y acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (800 mg, 75%) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76-7,75 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,38-7,37 (dd, J = 1,4, 3,7 Hz, 1H), 7,18-7,15 (dd, J = 3,7, 5,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,12-2,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,41 (s, 9H) 0,71-0,70 (d, J = 6,6 Hz 6H). m/z: 454 [M+H]⁺

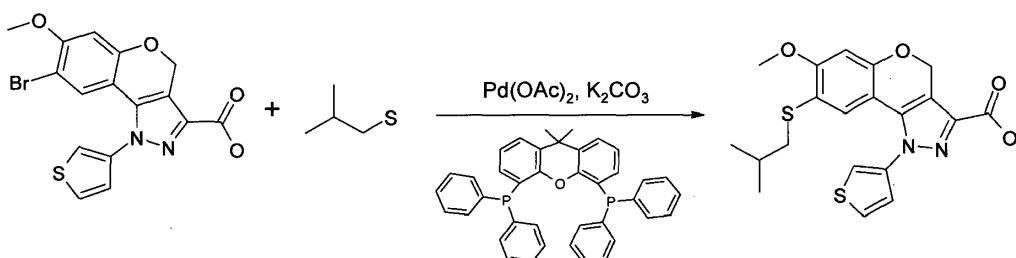
Esquema 5:



Ejemplo 23

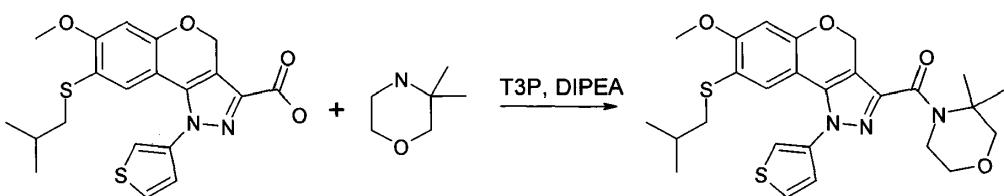
15 (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isobutilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (97)

Paso 1: Ácido 8-Isobutilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



20 Al ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.) suspendido en [1,4]Dioxano (3,00 ml) se agregó 2-Metil-propan-1-tiol (33,22 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.), acetato de paladio (2,76 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.), 4,5-Bis-difenilphosphanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (14,21 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), y carbonato de potasio (101,81 mg; 0,74 mmol; 3,00 eq.). La reacción se calentó a 120°C por 8 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró, concentró para dar el producto de ácido 8-Isobutylsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico como un producto crudo amarillo.

25 **Paso 2:** (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(8-isobutilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona

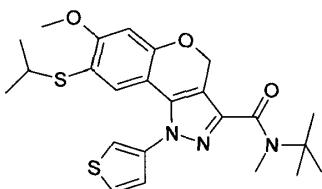


Al ácido 8-isobutilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (80,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.) suspendido en DCM (3,00 ml; 46,80 mmol; 243,67 eq.) se agregó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,17 ml; 0,29 mmol; 1,50 eq.), 3,3-Dimetil-morfolina(0,14 ml; 0,29 mmol; 1,50 eq.) y etil-diisopropil-amina (0,10 ml; 0,58 mmol; 3,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 1 h. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el producto deseado (40 mg, 40%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d6): δ 8,02-7,98 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,34 (d, 2H), 1,60 (septeto, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,91 (d, 6H). m/z = 514 [M+H]⁺

10 Ejemplo 24

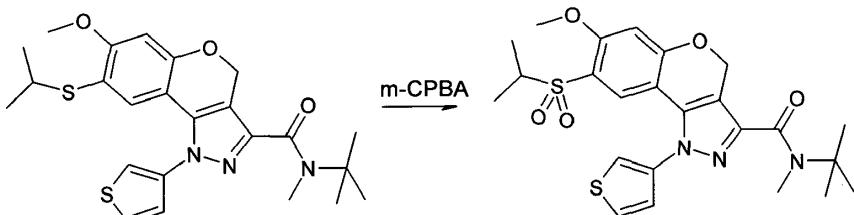
Terc-butil-metil-amida de ácido 8-isopropilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (52)



En una forma similar al ejemplo 23, se obtuvo terc-butil-metil-amida de ácido 8-isopropilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico del ácido 8-Isopropilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (170 mg, 0,42 mmol), y n-terc-butilmethylamina (73,63 mg, 0,84 mmol, 2eq.) como un sólido blanco en 15% de rendimiento (29 mg). m/z = 472 [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC = 6,45 min.

Ejemplo 25

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (79)



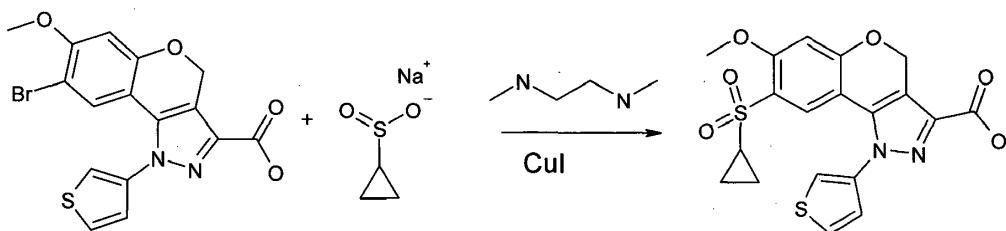
A la terc-butil-metil-amida de ácido 8-isopropilsulfanil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (24 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (11,40 mg; 0,05 mmol; 1,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el producto deseado (8 mg, 32%) como un sólido blanco. m/z = 504 [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC = 4,40 min.

Ejemplo 26

(8-ciclopropanosulfonil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (106)



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



Al ácido 8-Bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.) suspendido en N,N-Dimetil-formamida (3,00 ml) se agregó ácido ciclopansulfínico sódico (47,19 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.), yoduro de cobre (23,38 mg; 0,12 mmol; 0,50 eq.), y N,N'-Dimetil-etan-1,2-diamina (0,04 ml; 0,37 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 18 h. La mezcla se filtró, concentró y liofilizó para dar ácido 8-(ciclopropilsulfonil)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico como un sólido crudo azul.

5

Paso 2: (8-ciclopropanesulfonil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

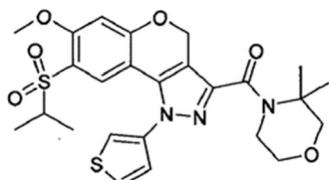
En una forma similar al ejemplo 23 anterior, paso 2, se obtuvo la (8-ciclopropanesulfonil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona del ácido 8-(ciclopropilsulfonil)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.) y 3,3-dimetil-morfolina (0,05 ml; 0,10 mmol; 1,50 eq.). El compuesto deseado se obtuvo en un rendimiento de 12 mg (33%) como un sólido azul.

10

LCMS: $m/z = 530 [M+H]^+$ tiempo de retención de HPLC = 3,24 min.

Ejemplo 27

15 (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (112)



Paso 1: Ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico.

En una forma similar al ejemplo 26 (paso 1), se obtuvo ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico del ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.) y ácido propan-2-sulfínico sódico (47,94 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.) como un sólido azul crudo.

20

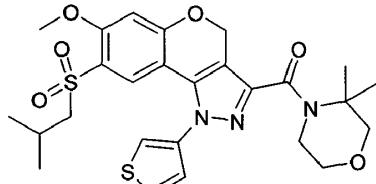
Paso 2: (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona

En una forma similar al ejemplo 26 (paso 2), se obtuvo (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona del ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.), y 3,3-Dimetil-morfolina (0,17 ml; 0,35 mmol; 1,50 eq.) en 8,2% de rendimiento (10 mg) como un sólido azul. LCMS: $m/z = 532 [M+H]^+$, tiempo de retención de HPLC = 3,25 min.

25

Ejemplo 28

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propan-1-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (127)



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

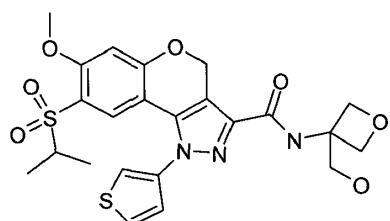
En una forma similar al ejemplo 26 (paso 1), se obtuvo el ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propan-1-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico del ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.) y 2-ácido Metil-propan-1-sulfínico sódico (53,10 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.) como un sólido azul crudo.

5 **Paso 2:** (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propan-1-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona

En una forma similar al ejemplo 26 (paso 2), se obtuvo (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propan-1-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona del ácido 7-metoxi-8-(2-metil-propan-1-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.), y 3,3-Dimetil-morfolina (46,22 mg; 0,40 mmol; 6,00 eq.) como un sólido blanco en 13,7% de rendimiento (5 mg). LCMS: $m/z = 546$ [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC = 3,56 min.

Ejemplo 29

(3-Hidroximetil-oxetan-3-il)-amida de ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (187)



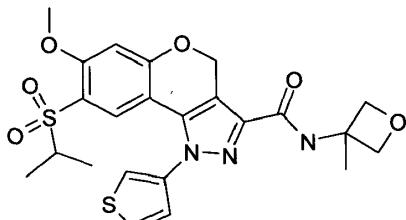
15

En una forma similar al ejemplo 27, se obtuvo la (3-hidroximetil-oxetan-3-il)-amida de ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico del ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (70,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) y (3-Amino-oxetan-3-il)-metanol (24,92 mg; 0,24 mmol; 1,50 eq.) como un sólido blanco en 25% de rendimiento (21 mg).

20 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 8,77 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,45 (septeto, 1H), 1,08 (d, 6H). $m/z = 520$ [M+H]⁺

Ejemplo 30

(3-Metil-oxetan-3-il)-amida de ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (188)



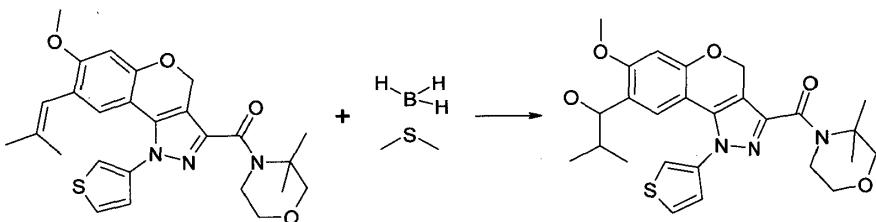
25

En una forma similar al ejemplo 27, se obtuvo la (3-metil-oxetan-3-il)-amida de ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico del ácido 7-metoxi-8-(propan-2-sulfonil)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (70,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) y clorhidrato de 3-Metil-oxetan-3-ilamina (29,87 mg; 0,24 mmol; 1,50 eq.) como un sólido blanco en 34% de rendimiento (28 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 8,95 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (septeto, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,07 (d, 6H). $m/z = 504$ [M+H]⁺

Ejemplo 31

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[8-(1-hidroxi-2-metil-propil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (131)

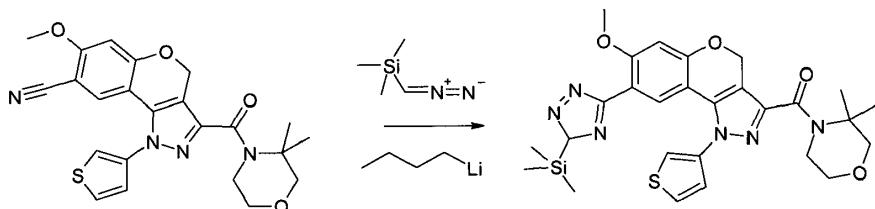


5 A la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-8-(2-metil-propenil)-1-tiofen-3-il]-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (70,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) suspendido en THF (3,00 ml), se agregó metilsulfanilmethano; con borano (16,63 mg; 0,22 mmol; 1,50 eq.). La reacción se agitó a TA por 2 h. Despues se agregó NaOH (2N solución) muy lentamente. La mezcla de reacción se purificó usando prep-HPLC de fase inversa (45-60% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado (19 mg, 26%) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 7,86 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 1,61 (sexteto, 1H), 1,42 (d, 6H), 0,74 (d, 3H), 0,68 (d, 3H). m/z = 498 [M+H]⁺

Ejemplo 32

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il-8-(5-trimetilsilanil-5H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (139)

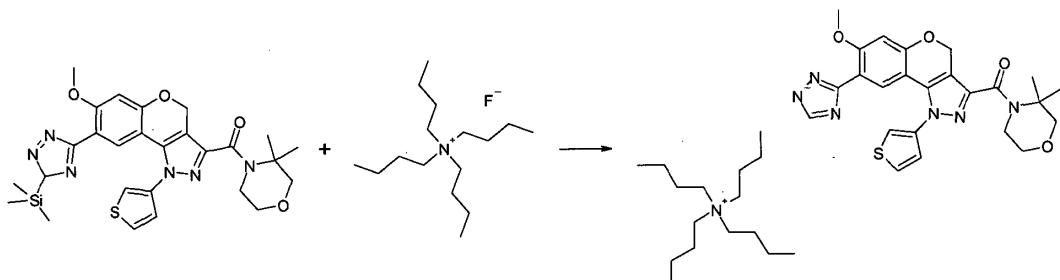


15 A diazometil-trimetil-silano (0,17 ml; 0,33 mmol; 3,00 eq.) suspendido en etoxi-etano (3,00 ml) a 0°C se agregó n-butil litio (0,09 ml; 0,22 mmol; 2,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 min, despues se agregó 3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-8-carbonitrilo (50,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) y la reacción se agitó a 0°C por otros 30 min. La mezcla de reacción se calentó a TA y agito a TA por 1 h. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de columna para dar el producto deseado (18 mg, 29%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 7,92 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,96 – 3,92 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,06 (s, 9H). m/z = 565 [M+H]⁺

Ejemplo 33

(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il-8-(5H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (161)

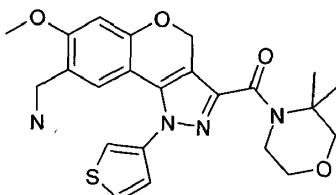


25 A la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[7-metoxi-1-tiofen-3-il-8-(5-trimetilsilanil-5H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dihidrocromoeno[4,3-c]pirazol-3-il]-metanona (34,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) disuelta en THF (3,00 ml) se agregó fluoruro de tetrabutil-amonio (1M en THF) (0,30 ml; 0,30 mmol; 5,00 eq.) y la reacción se agitó a TA por 18 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por prep-HPLC de fase inversa (35-40% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado (36 mg, 82%) como un sólido blanco.

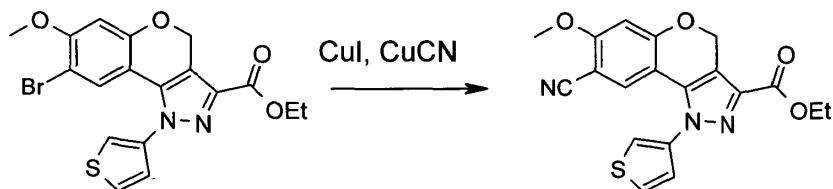
30 RMN ¹H (DMSO-d6) (sal de tetrabutil amonio): δ 7,89 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 9H), 1,64-1,52 (m, 9H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (sexteto, 9H), 0,94 (t, 12H). m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 34

(8-Aminometil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (166)



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



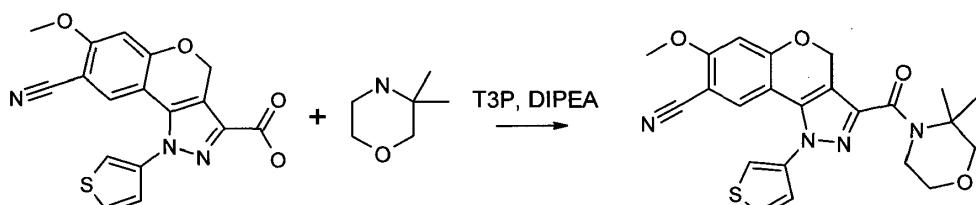
A una solución de 8-bromo-7-metoxi-1-(3-tienil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 0,0459 mol) en NMP (50 ml), se agregó Cul (90 mg, 0,5 mmol) y seguido por CuCN (825 mg, 9,1 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 160°C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando diclorometano / metanol (9:1) como eluyente. El producto se trituró con acetonitrilo y filtró, para dar el compuesto deseado (0,7 g, 83%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,05-8,04 (dd, J = 1,4, 3,1 Hz, 1H), 7,90-7,88 (dd, J = 3,2, 5,1 Hz, 1H), 7,37-7,35 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 1,32-1,28 (t, J = 12,9 Hz, 3H). m/z = 382 [M+H] $^+$

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

15 Al éster etílico de ácido 8-ciano-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (300,00 mg; 0,79 mmol; 1,00 eq.) disuelto en metanol (6,00 ml; 177,52 mmol; 225,69 eq.) se agregó hidróxido de potasio (66,20 mg; 1,18 mmol; 1,50 eq.) y agua (0,60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 2 h. La reacción se concentró y liofilizó para dar el producto deseado crudo como un sólido gris.

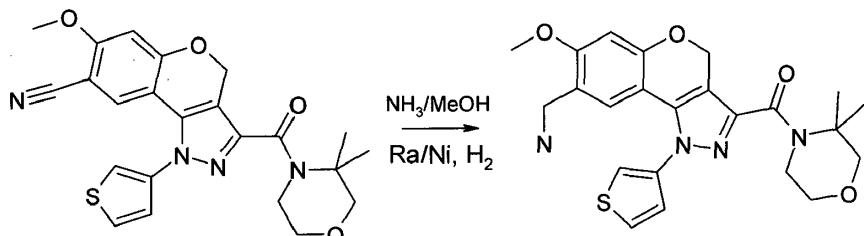
Paso 3: 3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-carbonitrilo (86)



20

Al ácido 8-ciano-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (270,00 mg; 0,76 mmol; 1,00 eq.) suspendido en DCM (6,00 ml; 93,60 mmol; 122,50 eq.) se agregó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (1,35 ml; 2,29 mmol; 3,00 eq.), 3,3-Dimetil-morfolina (176,01 mg; 1,53 mmol; 2,00 eq.) y etil-diisopropilamina (0,38 ml; 2,29 mmol; 3,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 1 h. Mixture se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar el producto deseado (309 mg, 90%) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 451 [M+H] $^+$

Paso 4: (8-Aminometil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

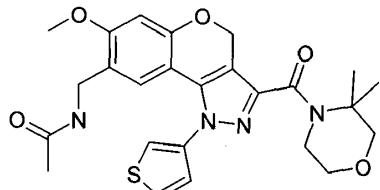


Se disolvió 3-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-carbonitrilo (50,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) en amonio en metanol (10,00 ml; 20,00 mmol; 180,20 eq.) y la mezcla de reacción se corrió a través de un cubo H bajo presión completa de H₂ utilizando un cartucho de níquel Raney a 70°C por 2 h. La mezcla se concentró y purificó por prep-HPLC de fase inversa (35-45% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado como un sólido blanco (7 mg, 14%). LCMS: *m/z* = 455 [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC = 2,71 min.

5

Ejemplo 35

N-[3-(3,3-Dimetil-morfolin-4-carbonil)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-8-ilmetil]-acetamida (175)



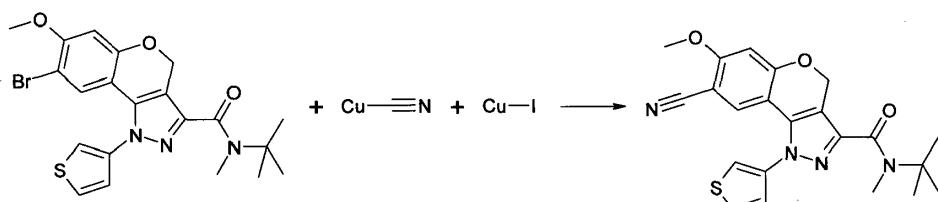
10 A la (8-aminometil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (20,00 mg; 0,04 mmol; 1,00 eq.) suspendida en DCM (2,00 ml; 31,20 mmol; 709,11 eq.) se agregó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,04 ml; 0,07 mmol; 1,50 eq.), ácido acético (3,96 mg; 0,07 mmol; 1,50 eq.) y etil-diisopropilamina (0,02 ml; 0,13 mmol; 3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA por 1 h. La mezcla se concentró y purificó por prep-HPLC de fase inversa (32-38% CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado (4 mg, 18%) como un sólido blanco.

15

RMN ¹H (DMSO-d6): δ 7,91-7,76 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 2H), 5,37-5,26 (m, 2H), 4,14 (s, 0,5H), 3,96 (d, 3,5H), 3,84-3,69 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 2,05 (s, 0,5H), 1,91 (s, 0,5H), 1,86 – 1,76 (m, 3H), 1,42 (s, 6H). *m/z* = 497 [M+H]⁺

Ejemplo 36

Terc-butil-metil-amida de ácido 8-ciano-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (12)



20

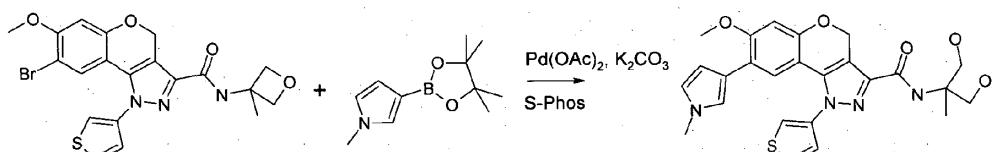
A la terc-butil-metil-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (210 mg, 0,44 mmol) en NMP (5 ml) se agregó CuCN 43,5 mg, 0,48 mmol, 1,1 eq.) y Cul (8,4 mg, 0,044 mmol, 0,1 eq.). La reacción se calentó en microondas a 170°C por 70 min. La mezcla se purificó por prep-HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (10mg, 5%) como un sólido blanco.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (ddd, *J* = 4,7, 4,1, 2,4 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). *m/z* = 423 [M+H]⁺

Ejemplo 37

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (179)



30

A la (3-metil-oxetan-3-il)-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1,00 g; 2,10 mmol; 1,00 eq.) se agregó 1-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (652,08 mg; 3,15 mmol; 1,50 eq.), acetato de paladio (23,57 mg; 0,10 mmol; 0,05 eq.), cicloclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (86,18 mg; 0,21 mmol; 0,10 eq.), carbonato de potasio (870,42 mg; 6,30 mmol; 3,00 eq.), dioxano (10,00 ml) y agua (1,00 ml).

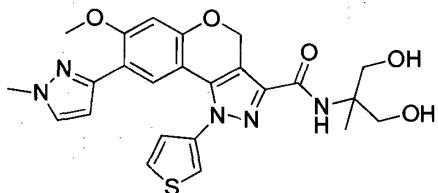
35

La mezcla de reacción se calentó a 120°C por 24 h. La mezcla se concentró, filtró y purificó por prep-HPLC de fase inversa (35-45% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto hidrolizado (14 mg, 1,3%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 5H), 3,53-3,45 (m, 2H), 1,30 (s, 3H). $m/z = 495$ [M+H] $^+$

Ejemplo 38

- 5 (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (185)

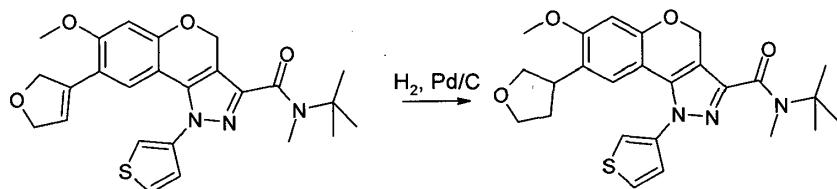


Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 37, se obtuvo la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico de la (3-metil-oxetan-3-il)-amida de ácido 8-Bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (1,00 g; 2,10 mmol; 1,00 eq.) y 1-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (655,19 mg; 3,15 mmol; 1,50 eq.), como un sólido blanco en 2% de rendimiento (20 mg).

RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 1,30 (s, 3H). $m/z = 496$ [M+H] $^+$

Ejemplo 39

- Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(tetrahidro-furan-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (194)

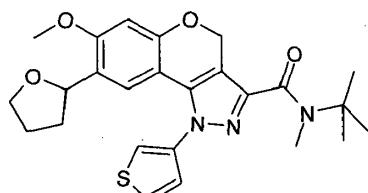


A la Terc-butil-metil-amida de ácido 8-(2,5-dihidro-furan-3-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (30,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) suspendida en ácido acético (3,00 ml) se agregó paladio sobre carbono (0,02 ml; 0,32 mmol; 5,00 eq.). El matraz se tapó con un septo de caucho y cubrió con un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 h. Se agregó trietilamina, la mezcla se filtró a través de celite y la mezcla se purificó por prep-HPLC de fase inversa (55-63% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado (11 mg, 37%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7,95 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,34 (d, 2H), 3,85 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,43 (quinteto, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,56-1,40 (m, 10H). $m/z = 468$ [M+H] $^+$

Ejemplo 40

- Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(tetrahidro-furan-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (201)

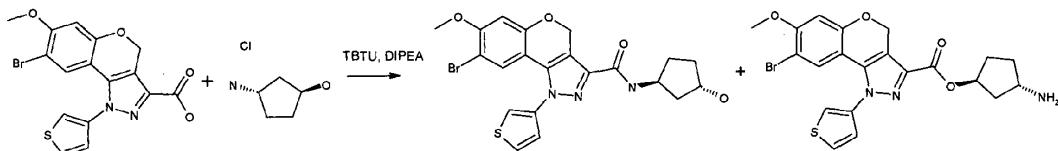


En una forma similar al ejemplo 39, se obtuvo la terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(tetrahidro-furan-2-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico de la terc-butil-metil-amida de ácido 8-(4,5-Dihidro-furan-2-il)-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (65,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanco en 9% de rendimiento (6 mg).

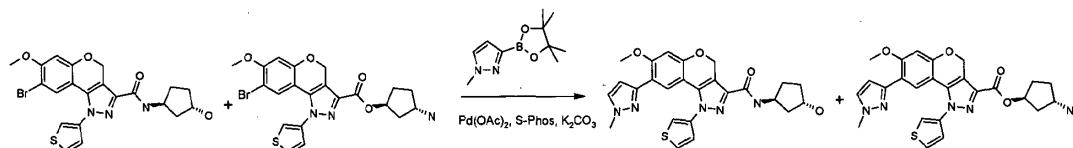
RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7,93 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,33 (q, 2H), 4,90 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 10H). m/z = 468 [M+H] $^+$

Ejemplo 41

- 5 **(1S,3S)-3-amino-ciclopentilo Ester de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (180)**



Paso 1: Al ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (500,00 mg; 1,23 mmol; 1,00 eq.) suspendido en DCM (10,00 ml; 156,01 mmol; 127,06 eq.) se agregó clorhidrato de (1S,3S)-3-amino-ciclopentanol (253,43 mg; 1,84 mmol; 1,50 eq.), tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxy)-dimetilamino-metilen]-dimetil-amonio (788,43 mg; 2,46 mmol; 2,00 eq.), y etil-diisopropil-amina (0,61 ml; 3,68 mmol; 3,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 1 h. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea para dar una mezcla de ((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilo)-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (total 247 mg, 41%) como un sólido blanco.

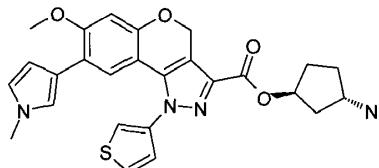


Paso 2: A una mezcla de ((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilo)-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (120,00 mg; 0,24 mmol; 1,00 eq.) se agregó 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (76,37 mg; 0,37 mmol; 1,50 eq.), acetato de paladio (2,75 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.), diciclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (10,05 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), carbonato de potasio (101,46 mg; 0,73 mmol; 3,00 eq.), dioxano (4,00 ml) y agua (0,40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C por 18 h. La mezcla se concentró y una porción de ésta se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (KPNH, 80-100% de EtOAc/Hexanos, 0-20% de MeOH/EtOAc) para dar ((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilo)-amida de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (78 mg, 65%) como un sólido blanco. El resto del material crudo se purificó por prep-HPLC de fase inversa (35-45% de CH₃CN en 0,1% NH₄OH en H₂O) para dar (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (5 mg, 4,2%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (DMSO-d6): δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 1,32 (d, 12H). m/z = 492 [M+H] $^+$

Ejemplo 42

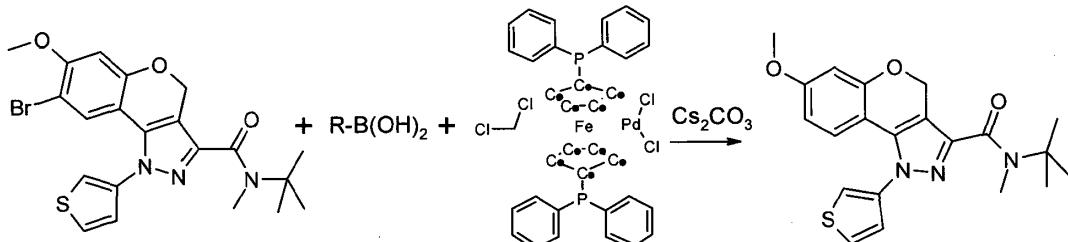
- (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (181)**



35 En una forma similar al ejemplo 41, se obtuvo (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico de (1S,3S)-3-amino-ciclopentilo éster de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, en 3% de rendimiento (3 mg) como un sólido blanco.

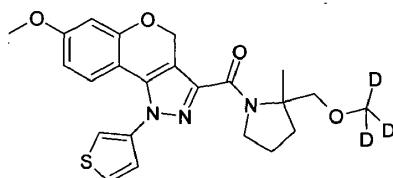
RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,09 (s, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 1,48 – 1,14 (m, 12H). m/z = 491 [M+H] $^+$

Ejemplo 43

Terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (133)

5 A la terc-butil-metil-amida de ácido 8-bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (70,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.), se agregó ácido borónico, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii), en complejo con diclorometano (1:1) (24,00 mg; 0,03 mmol; 0,20 eq.), carbonato de cesio (143,63 mg; 0,44 mmol; 3,00 eq.) dioxano (2,00 ml; 23,47 mmol; 159,74 eq.) y agua (0,20 ml). La reacción se calentó a 120°C por 18 h. La mezcla de reacción se concentró, purificó por fase inversa utilizando prep-HPLC (45-55% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar terc-butil-metil-amida de ácido 7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico como el producto principal como un sólido blanco (30 mg, 51%).

10 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 7,94 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). m/z = 398 [M+H]⁺

Ejemplo 44**(2-metoximetil-2-metil-pirrolidin-1-il)-(7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (183)**

15 En una forma similar al ejemplo 43, se obtuvo (2-metoximetil-2-metil-pirrolidin-1-il)-(7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona de (2-Hidroximetil-2-metil-pirrolidin-1-il)-(7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona como un sólido blanco (13 mg, 50%).

20 RMN ¹H (DMSO-d6): δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,69 – 6,60 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,88-1,72(m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,42 (s, 3H). m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 45**(3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona (128)**

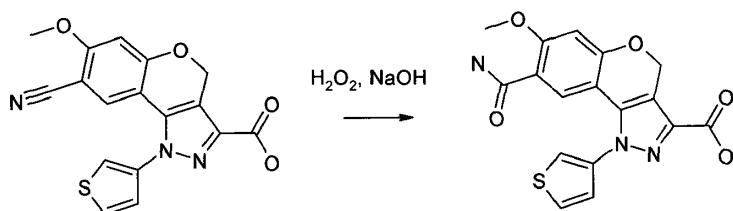
25 En una forma similar al ejemplo 43, se obtuvo la (3,3-Dimetil-morfolin-4-il)-(7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-metanona de la (8-Bromo-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona como un sólido blanco (13 mg, 46%).

LCMS: m/z = 427 [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC = 3,65 min.

Ejemplo 46

30 **8-Amida 3-(terc-butil-metil-amida) de ácido 7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxílico (50)**

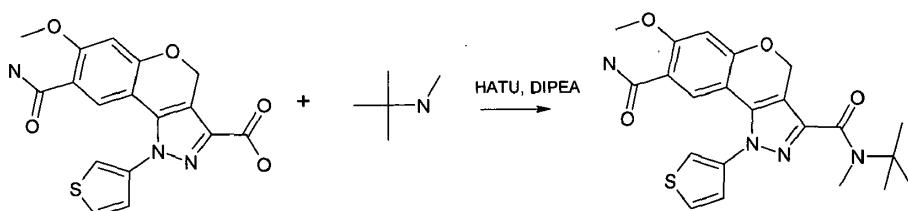
Paso 1: Ácido 8-Carbamoil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico



Al ácido 8-ciano-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (45,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.) (ejemplo 34) en DMSO (4 ml) se agregó H_2O_2 (0,12 ml; 1,27 mmol; 10,00 eq.) y 2,0 M NaOH ac. (0,64 ml; 1,27 mmol; 10,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 2 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (17 mg, 35%) como un sólido blanco.

5

Paso 2: 8-amida 3-(terc-butil-metil-amida)de ácido 7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3,8-dicarboxílico



Al ácido 8-carbamoil-7-metoxi-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (17 mg, 0,05 mmol) in DCM (1,00 ml; 46,80 mmol; 1022,39 eq.) se agregó DIPEA (0,02 ml; 0,09 mmol; 2,00 eq.), tetrafluoroborato de o-(benzotriazol-1-il)-n,n',n'-tetrametiluronio (29,40 mg; 0,09 mmol; 2,00 eq.), y N-terc-butilmethylamina (0,01 ml; 0,09 mmol; 2,00 eq.). La reacción se agitó a TA por 30 min. La mezcla se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (2,5 mg, 11%) como un sólido blanco.

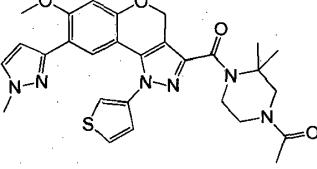
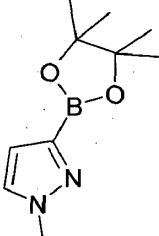
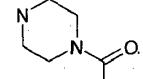
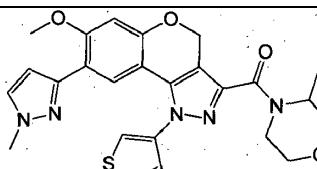
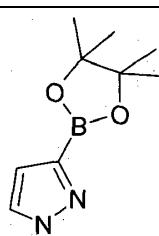
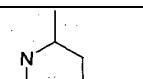
10 RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). m/z = 441 [M+H] $^+$

15

Ejemplo 47

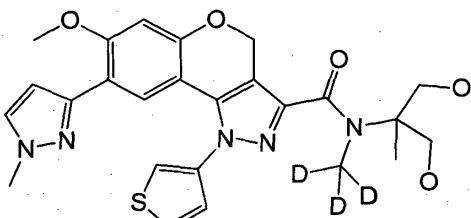
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1:

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
<p>(8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromo[4,3-c]pirazol-3-il)(3,3-dimetilmorfolino)metanona (215)</p>			m/z : 532 [M+H] $^+$	RMN ^1H (DMSO-d6): δ 8,03 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (t, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,05 - 0,93 (m, 4H).

Compuesto	Material de partida Ácido borónico	Material de partida Amina	LC/MS	RMN
 <p>1-(4-(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)etanona (216)</p>			m/z: 547 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,19 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 3H), 3,44 (t, 1H), 2,00 (d, 3H), 1,49 (d, 6H).
 <p>(7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-il)(3-metilmorfolinino)metanona (218)</p>			m/z: 492 [M+H] ⁺ HPLC tiempo de retención: 4,91 min	

Ejemplo 48

N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-N-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-il)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (217)



5

El compuesto **116** (MSC2501240) (30,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en ácido clorhídrico en agua (2,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se aplicó a prep-HPLC (32-38% de CH₃CN en 0,1% de NH₄OH en H₂O) para dar el producto deseado, (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-metil-amida de ácido 7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-tiofen-3-il-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (19,00 mg; 0,04 mmol) como un sólido blanco (61%). LCMS: m/z = 513 [M+H]⁺, tiempo de retención de HPLC: 2,67 min.

10

Ejemplo 49**EC₅₀ de la producción de AMP cíclico en células CHO FSHR + EC₂₀ FSH (Ensayo A)**

Se plaquearon 2500 células Cho-FSHR-LUC-1-1-43 por cavidad en 5 µl de DMEM/F12 + 1% FBS libre de rojo fenol. Las células se plaquearon en placas de bajo volumen blancas sólidas, de 384 cavidades (Greiner 784075) por Multidrop. Las células se ensayaron por medio de la adición de 100 µl de 2X de EC₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1% BSA) por Multidrop a 2 µl del compuesto de prueba sellado en placas de 384 cavidades (los compuestos se diluyeron a 1:50). La concentración FSH final fue de 0,265 pM, y la concentración final de IBMX fue de 200 µM. El mapa de la placa del compuesto fue como sigue: Columna 1: 2 µl de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl del compuesto de prueba, diluido 1:4 en 100% de DMSO, o 2 µl de FSH, diluido 1:4 en DMEM/F12+0,1% de BSA. La concentración de partida para FSH fue de 50 nM (la concentración final fue de 0,5 nM). Además, la Columna 23 contuvo 2 µl de EC₁₀₀ FSH se referencia (100X) (diluido en DMEM/F12 + 0,1% BSA) a una concentración final de 0,5 nM, y la

Columna 24 contuvo 2 µl de 1 mM AS707664/2 del compuesto de referencia 2. Se transfirieron 5 µl del compuesto + mezcla de EC₂₀ FSH a las placas de células (dilución 1:2 en 5 µl del medio celular). Las placas se incubaron a 37°C por 1 h. Se agregaron 10 µl de reactivos HTRF mixtos (CisBio # 62AM4PEC) por cavidad e incubaron a temperatura ambiente por 1 h. Las placas se leyeron en Envision usando cAMP HTRF – protocolo de 384 cavidades de bajo volumen. La lectura fue la proporción de fluorescencia calculada (665 nm / 620 nm). Los valores dados en porcentaje (%) indican el efecto porcentual (respuesta) a una cierta concentración del agonista con relación a la respuesta máxima del estándar FSH. Los resultados se proporcionan a continuación.

5

Ejemplo 50**EC₅₀ FSH granulosa de rata (Ensayo B)**

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

Los datos se interpretan de acuerdo con lo siguiente:

	+	> 5 µM;
15	++	>1-5 µM;
	+++	> 0,1-1 µM;
	++++	< 0,1 µM.

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
1	++++	++++
2	++++	54% @ 30
3	++++	++
4	+++	62% @ 6 µM
5	++++	++
6	++++	++
7	++	43,5% @ 6 µM
8	+	
9	++	40,5% @ 30 µM
10	+++	++
11	++	
12	++++	++
13	+++	++
14	++	
15	+	
16	+	
17	+++	+
18	++	30% @ 30 µM
19	++++	++
20	+++	+++
21	+++	+

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
22	++	
23	++++	++++
24	++++	++
25	+	
26	++	+
27	+	
28	+	+
29	++++	
30	+++	
31	++++	
32	+++	
33	+++	
34	++++	
35	++	
36	+++	
37	++	
38	++	
39	++++	
40	++++	
41	+++	
42	+++	
43	++++	
44	+++	
45	+++	
46	++	
47	++	
48	++++	
49	+++	
50	++++	+++
51	++++	
52	++++	+++
53	++++	
54	+++	
55	++++	

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
56	++++	
57	++	
58	++++	
59	+++	
60	+++	
61	++++	
62	+++	
63	++++	+++
64	++++	
65	++++	
66	++++	
67	++++	
68	++++	
69	+++	
70	++++	
71	++++	
72	++++	
73	++++	
74	++++	
75	++++	
76	++++	
77	++++	
78	++++	
79	++++	+
80	++++	
81	++++	
82	++++	++
83	++++	+++
84	+	
85	++++	
86	++++	
87	+++	
88	++++	
89	++++	

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
90	++++	
91	++++	++
92	++++	
93	++++	+++
94	++++	+++
95	++++	+++
96	++++	+++
97	+++	+++
98	++++	++
99	+++	+++
100	+++	
101	++++	
102	+++	
103	+++	
104	++	
105	++++	++++
106	+++	
107	+	
108	++++	++
109	+++	
110	++++	
111	+++	
112	++	
113	++++	+++
114	++++	++
115	++++	+++
116	++++	++
117	+++	
118	++++	
119	++++	++
120	++++	
121	++++	+
122	++++	+
123	++++	

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
124	++++	
125	++++	++
126	++++	+++
127	+	
128	+	
129	++++	
130	++++	
131	++++	++
132	++++	+++
133	++	
134	+++	
135	++	
136	+	
137	++	
138	+	
139	++++	++
140	++	
141	++	
142	+	
143	+++	
144	++++	
145	+++	
146	+++	+++
147	++++	+++
148	++++	+++
149	++++	+++
150	++++	+++
151	++++	+++
152	++++	
153	++++	++++
154	++++	++
155	+	
156	+++	
157	+++	+++

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
158	++	
159	++++	++++
160	++++	++++
161	++++	++++
162	++++	+++
163	++++	+++
164	++	
165	+	
166	++	
167	+++	+++
168	++++	+++
169	++++	+++
170	++++	++
171	+++	
172	+	
173	+	
174	+++	
175	+++	+
176	++++	
177	++	
178	++	
179	+++	
180	++++	
181	++++	
182	++++	++++
183	+++	
184	++++	++++
185	+++	
186	++++	+++
187	+	
188	+	
189	++++	++++
190	++++	
191	++++	

Número de Compuesto	Ensayo A	Ensayo B
192	++++	
193	+	
194	++++	+++
195	++++	
196	+	
197	++	
198	++++	++++
199	++++	
200	++++	+
201	+++	++
202	+++	+++
203	+++	
204	++++	
205	++++	++++
206	+++	
207	++++	
208	++++	++++
209	++++	++++
210	++++	+
211	++++	++++
212	++++	
213	++++	
214	++++	++
215	++++	+++
216	++++	
217	++	
218	++++	+++

Ejemplo 51**Preparaciones Farmacéuticas**

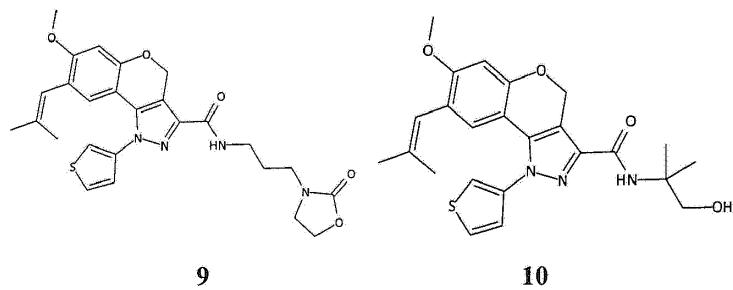
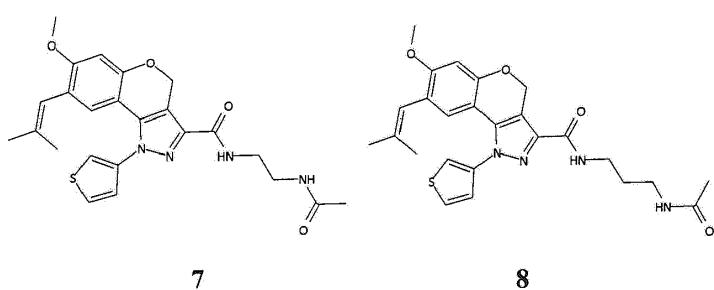
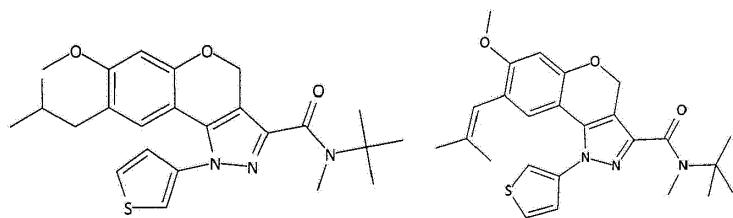
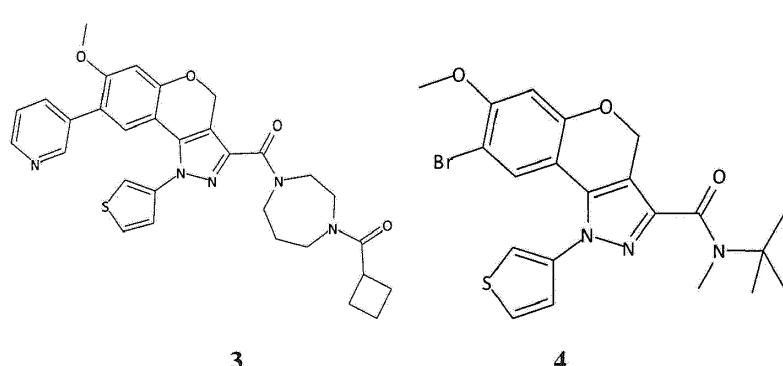
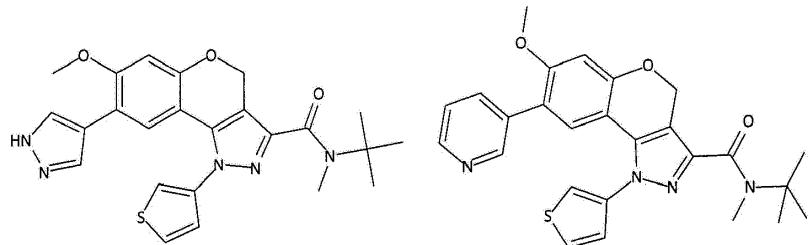
(A) Frascos para inyección: Una solución de 100 g de un principio activo de acuerdo con la invención y 5 g de fosfato de hidrógeno disódico en 3 l de agua bidestilada se ajustó a un pH 6,5 usando 2 N de ácido clorhídrico, filtrada estéril, transferida a frascos para inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y se selló bajo condiciones estériles. Cada frasco para inyección contiene 5 mg del principio activo.

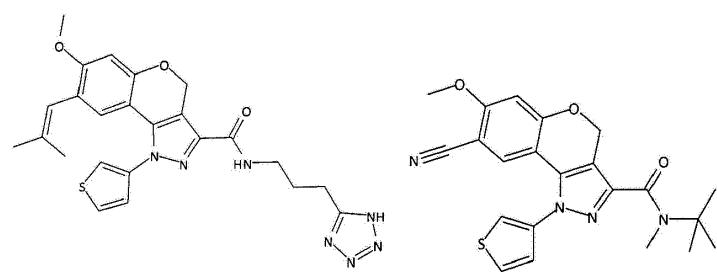
(B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de un principio activo de acuerdo con la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de mantequilla de cacao, se vertió en moldes y dejó enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

- (C) Solución: Una solución se prepara de 1 g de un principio activo de acuerdo con la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH es ajusta a 6,8, y la solución se forma de 1 l y esteriliza por irradiación. Esta solución podría utilizarse en la forma de gotas para los ojos.
- 5 (D) Ungüento: 500 mg de un principio activo de acuerdo con la invención se mezclan con 99,5 g de Vaselina bajo condiciones asépticas.
- (E) Tabletas: Una mezcla de 1 kg de un principio activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen para dar tabletas en una forma convencional en tal forma que cada tableta contiene 10 mg del principio activo.
- 10 (F) Tabletas recubiertas: Las tabletas se comprimen de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren en una forma convencional con una capa de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.
- (G) Cápsulas: 2 kg de un principio activo de acuerdo con la invención se introducen en cápsulas de gelatina duras en una forma convencional en tal forma que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.
- 15 (H) Ampolletas: Una solución de 1 kg de un principio activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, transfiere en ampolletas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.
- (I) Aerosol para inhalación: 14 g de un principio activo de acuerdo con la invención se disuelven en 10 l de solución de NaCl isotónica, y la solución se transfiere en envases de aerosol comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución podría rociarse dentro de la boca o la nariz. Una dosis del (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.
- 20 El alcance de esta invención debe definirse mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

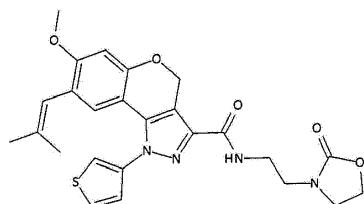
1. Compuesto seleccionado del grupo,



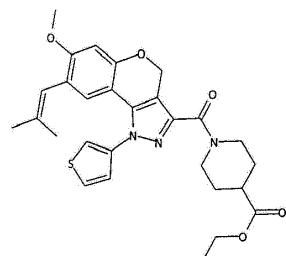


11

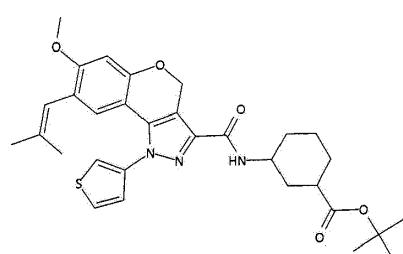
12



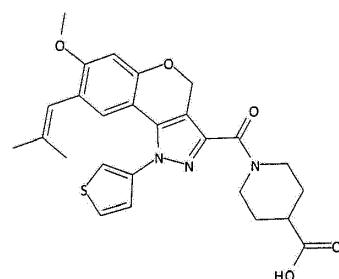
13



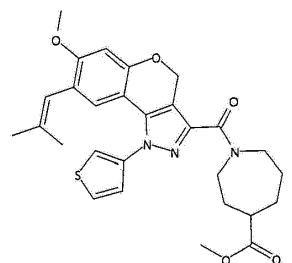
14



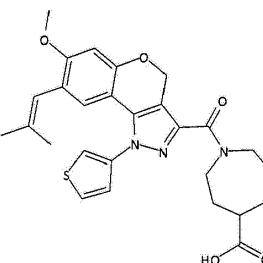
15



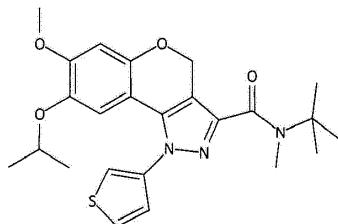
16



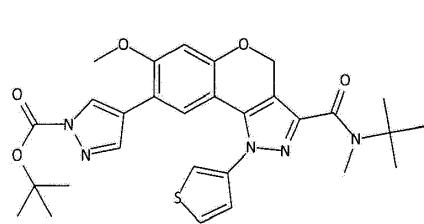
17



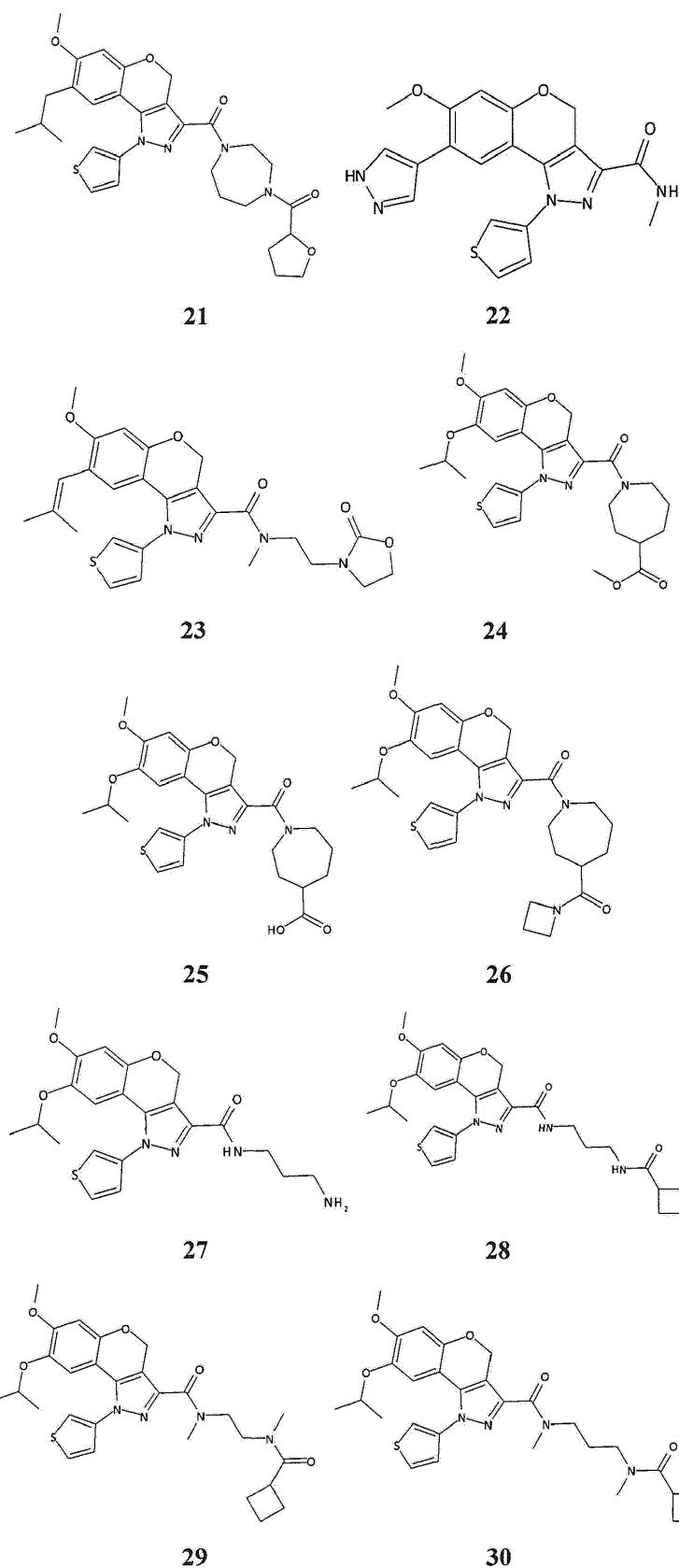
18

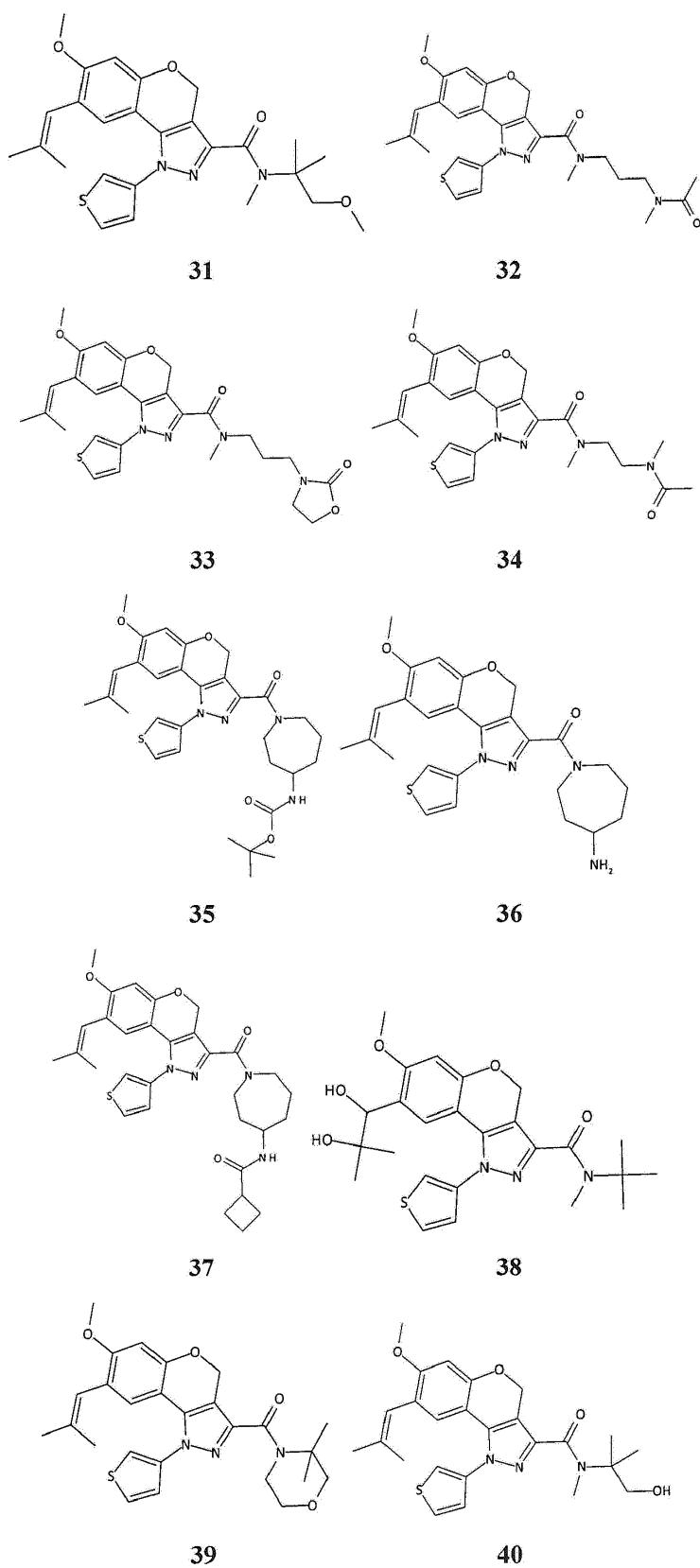


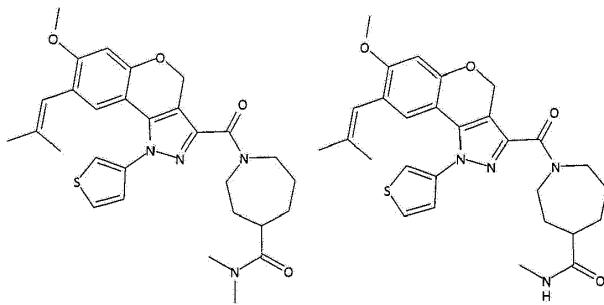
19



20

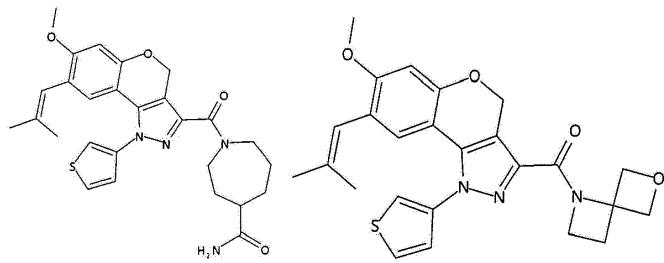






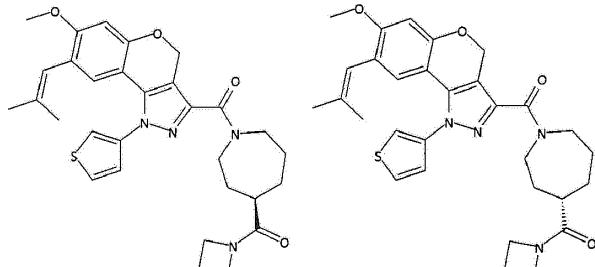
41

42



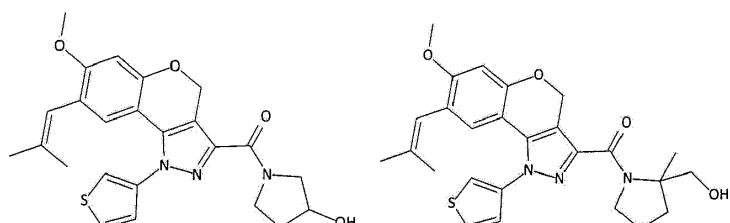
43

44



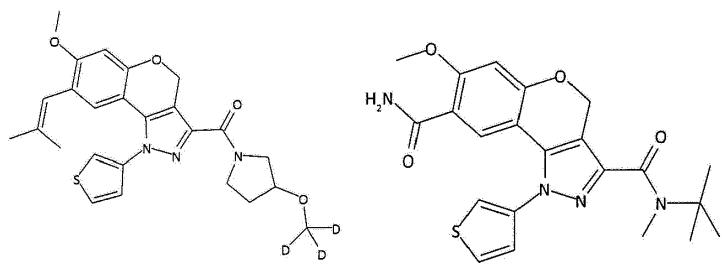
45

46



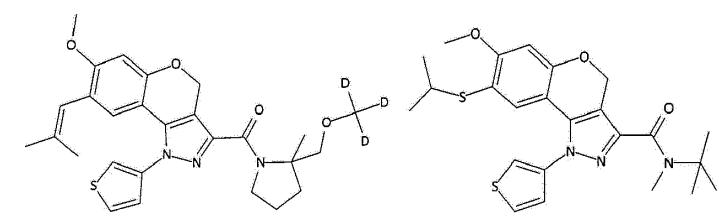
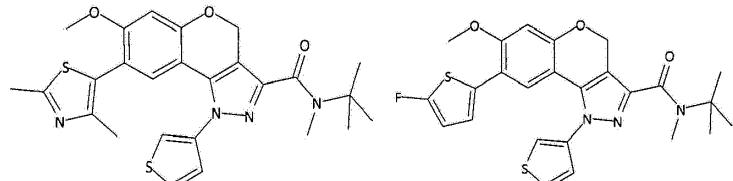
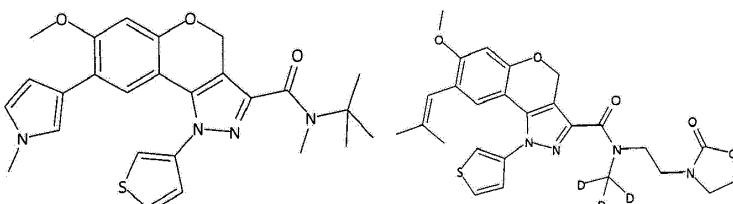
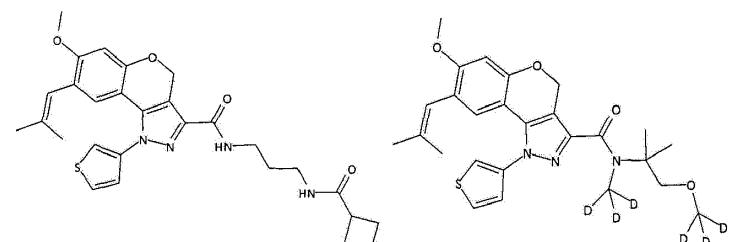
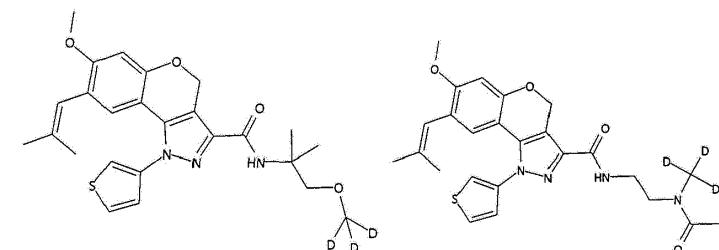
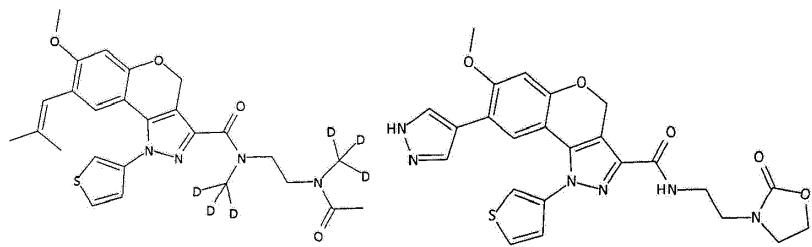
47

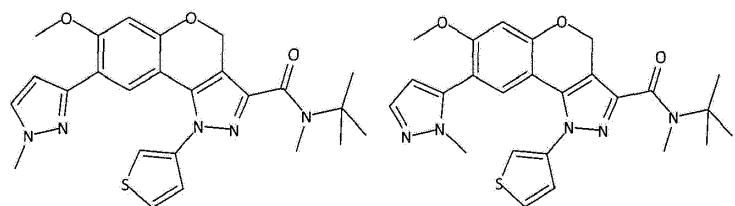
48



49

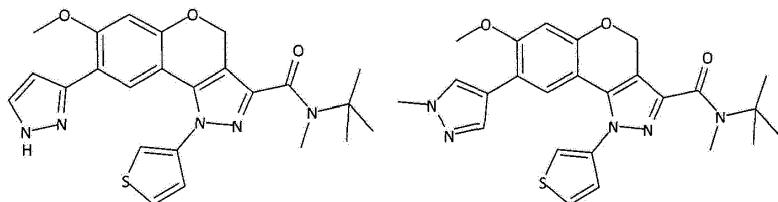
50

**51****52****53****54****55****56****57****58****59****60****61****62**



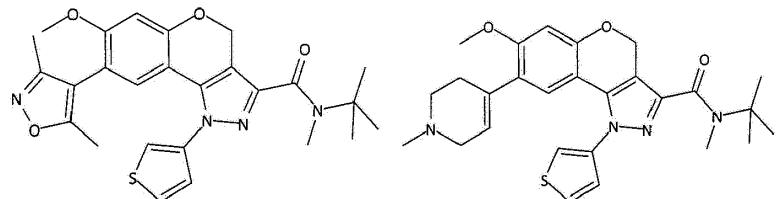
63

64



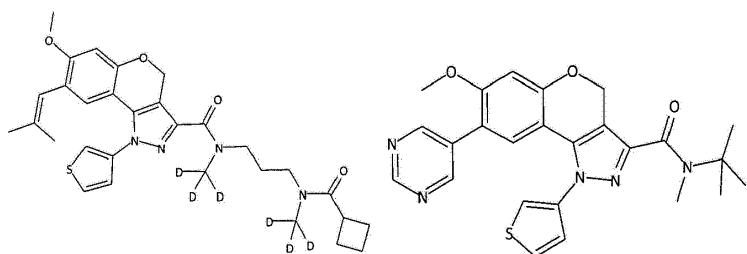
65

66



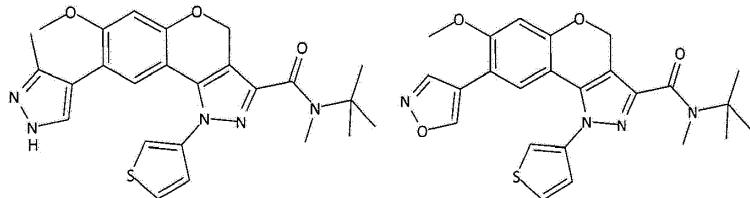
67

68



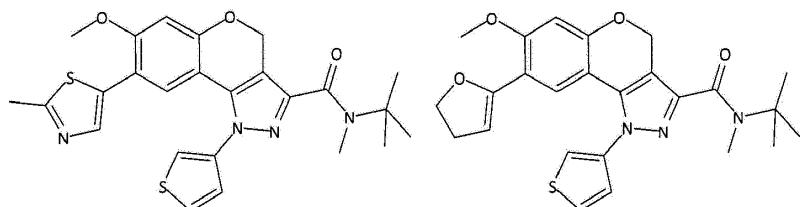
69

70



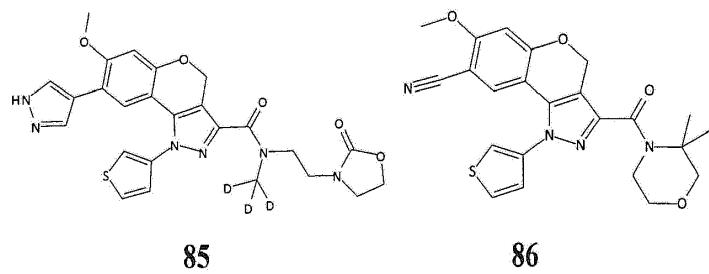
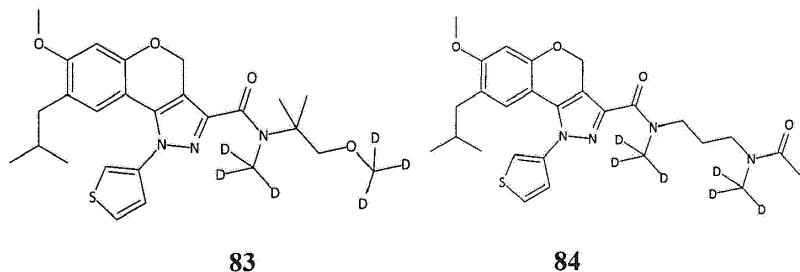
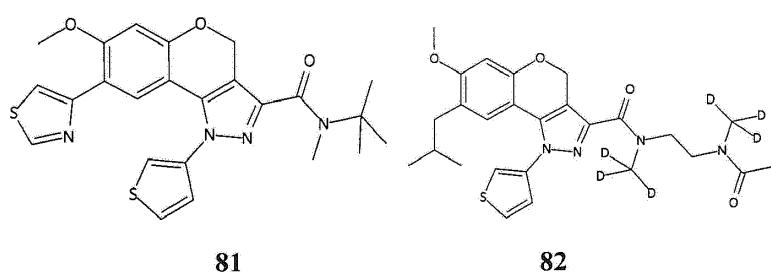
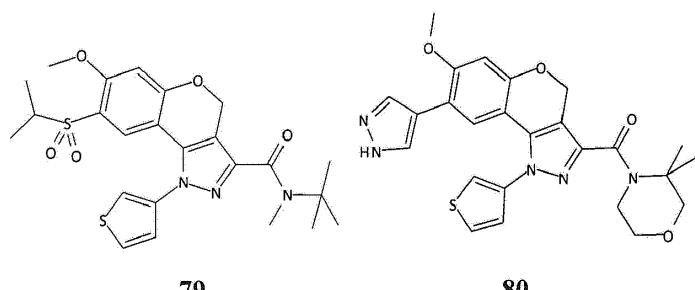
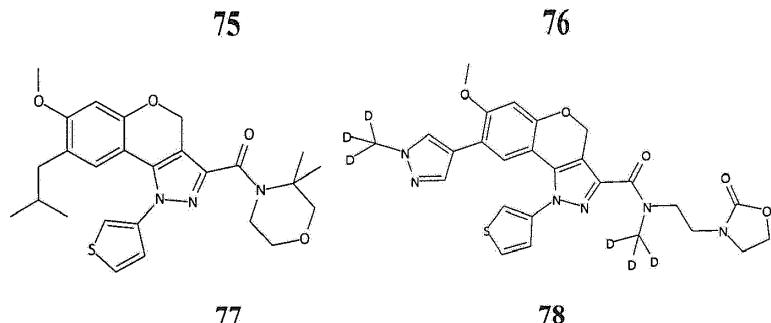
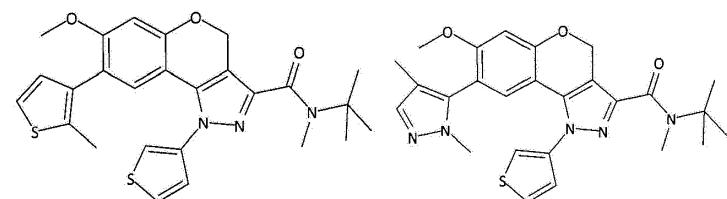
71

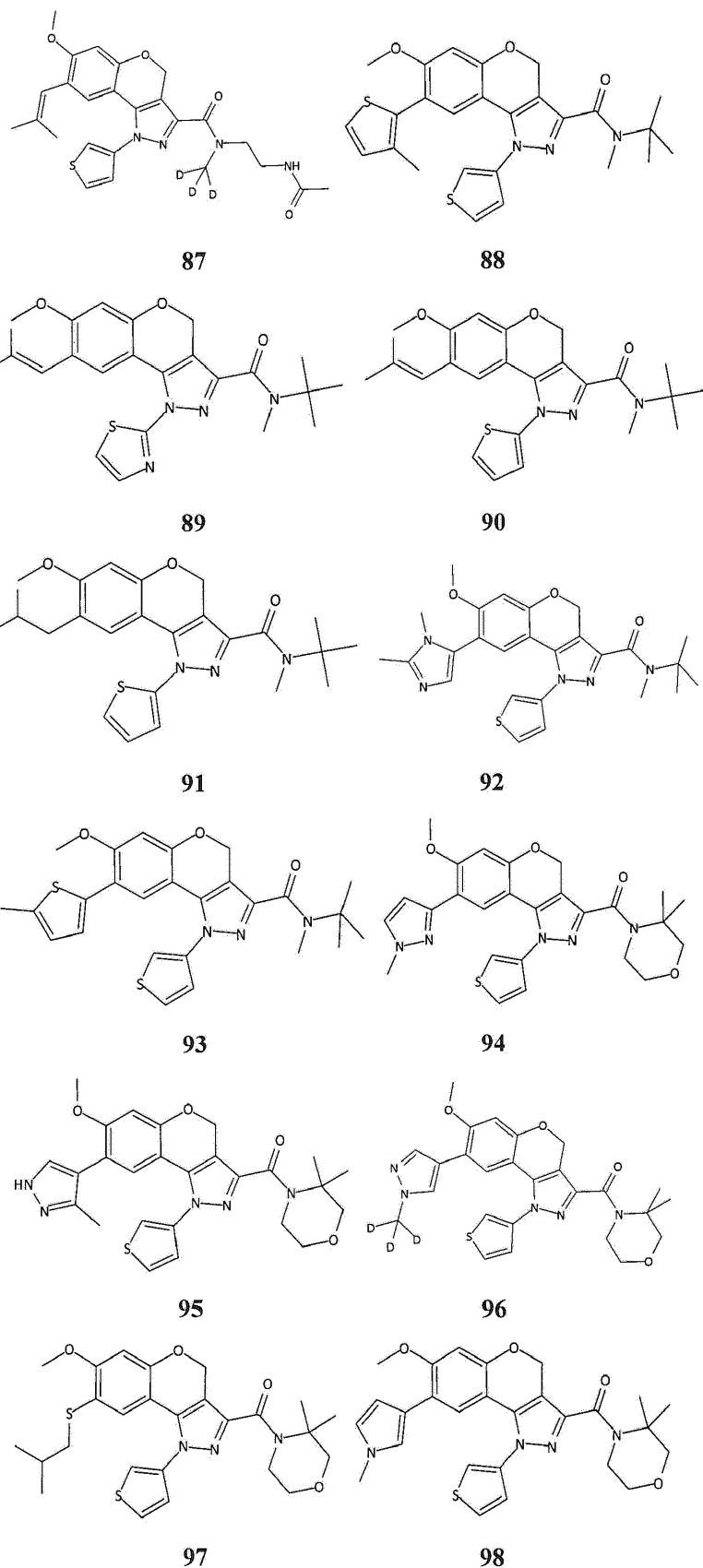
72

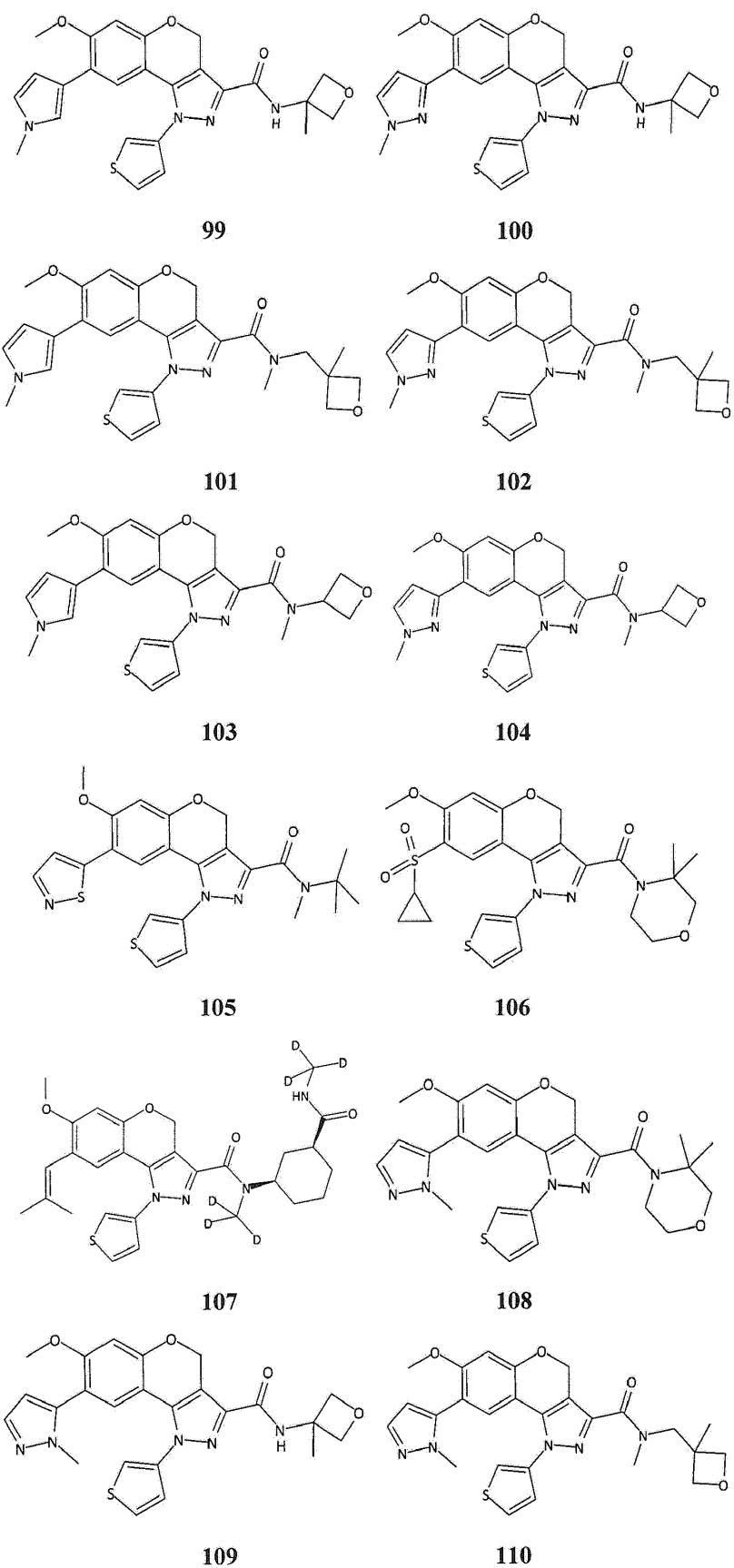


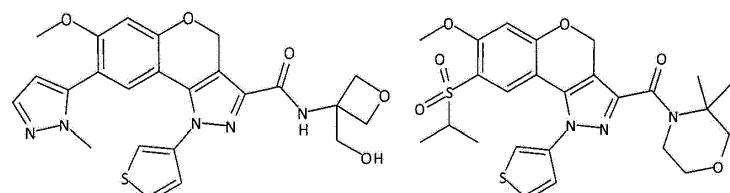
73

74



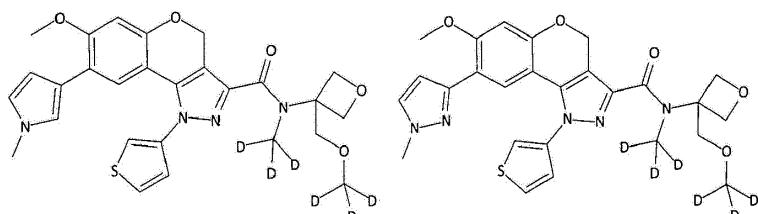






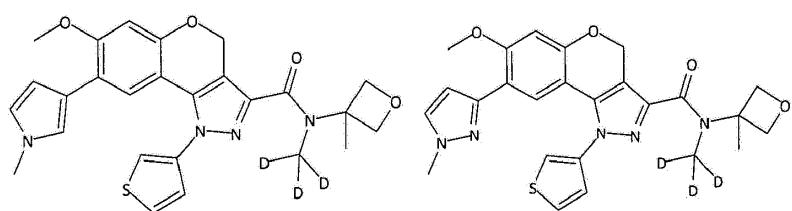
111

112



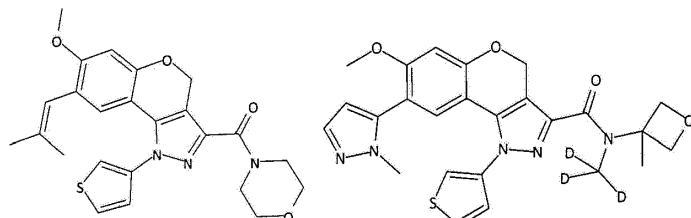
113

114



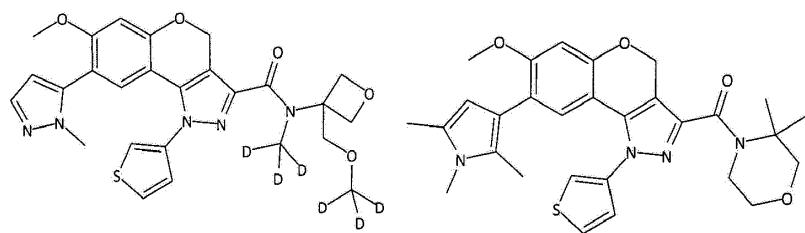
115

116



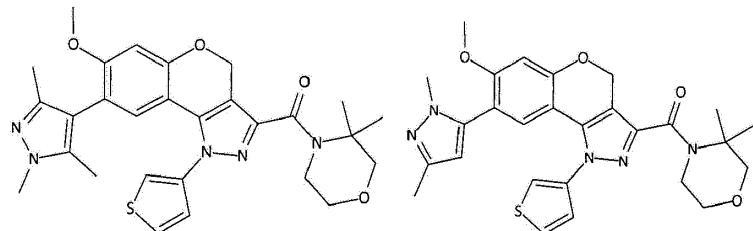
117

118



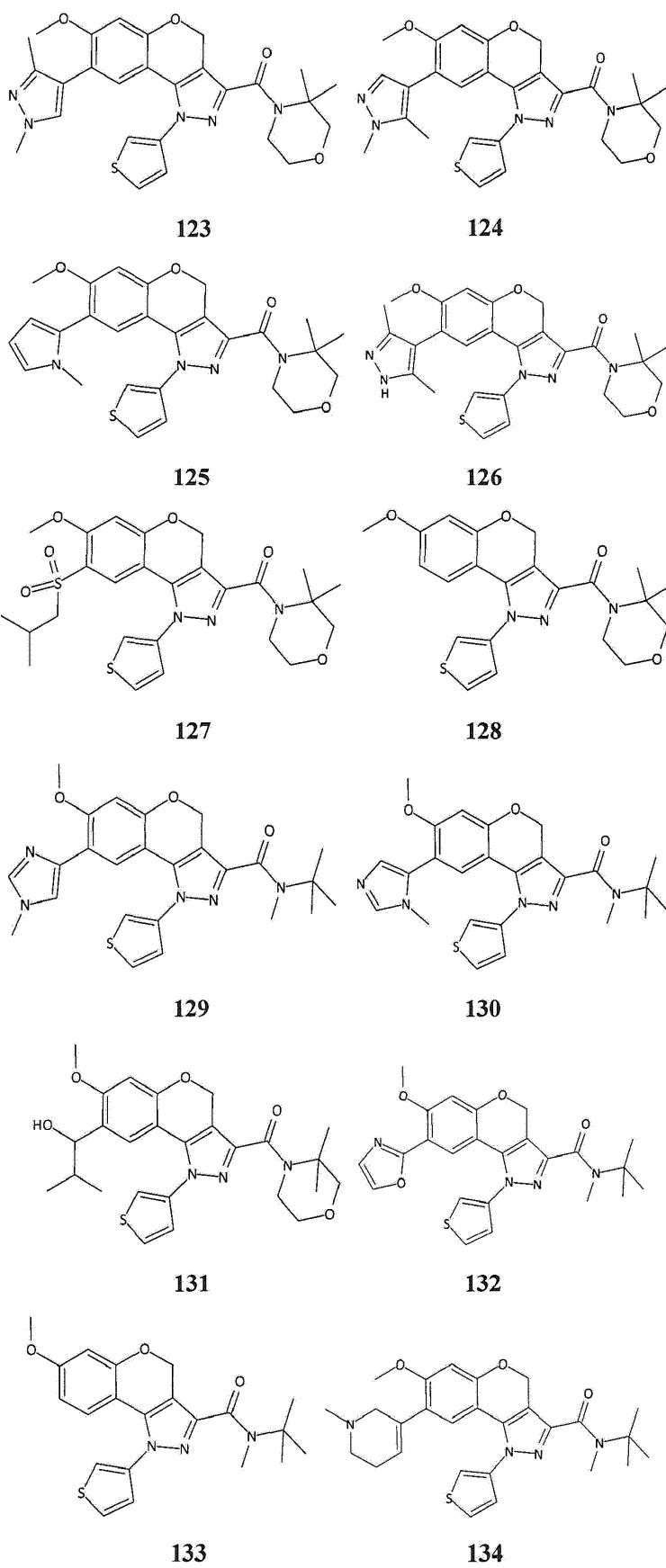
119

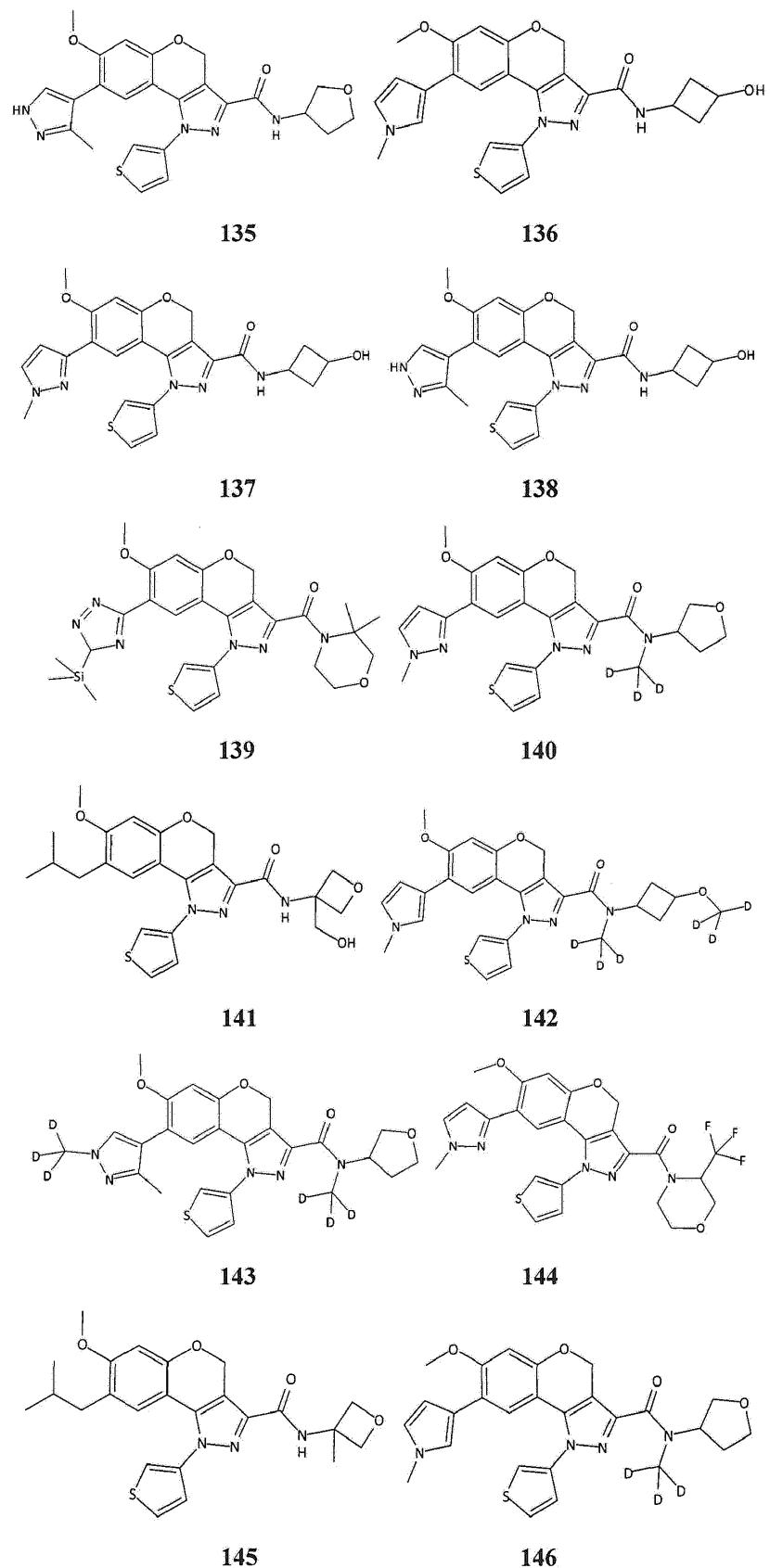
120

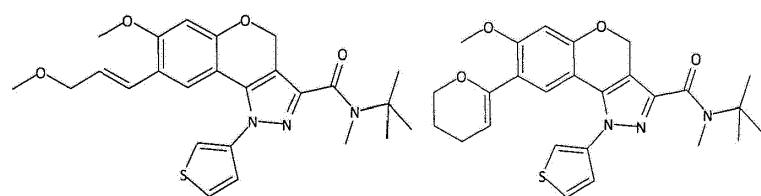


121

122

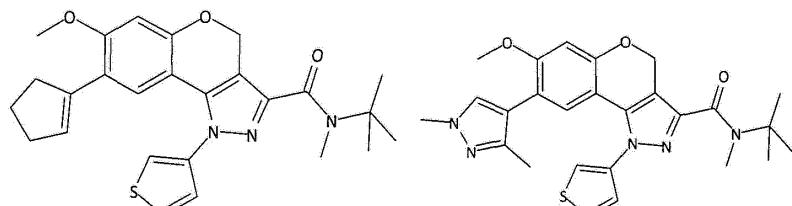






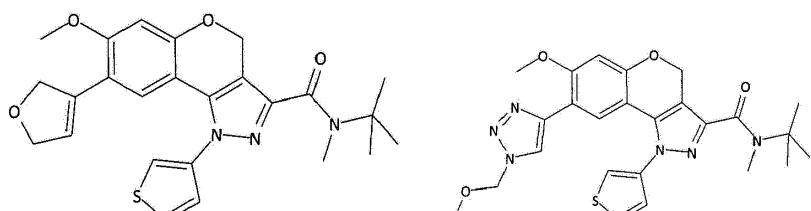
147

148



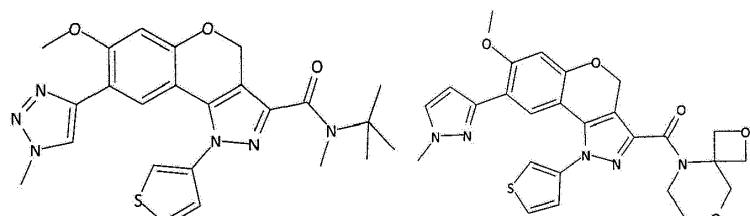
149

150



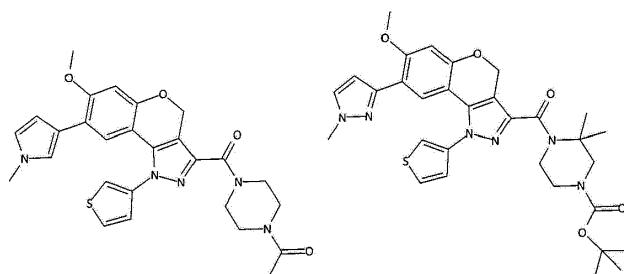
151

152



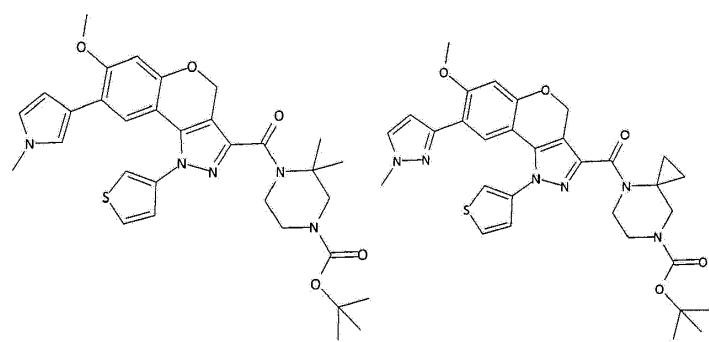
153

154



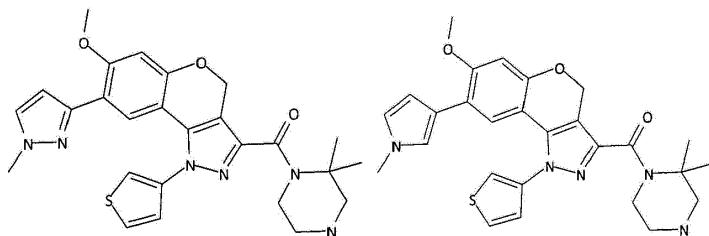
155

156



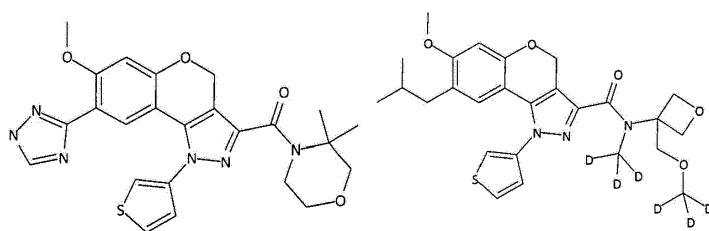
157

158



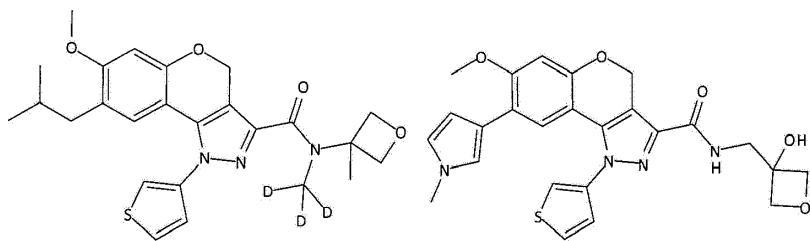
159

160



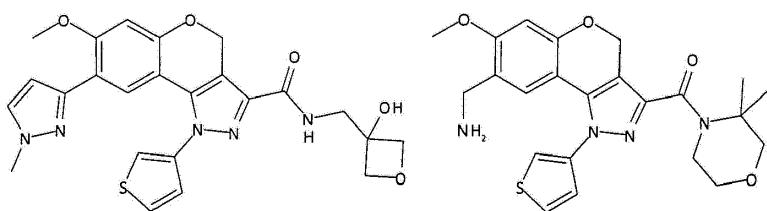
161

162



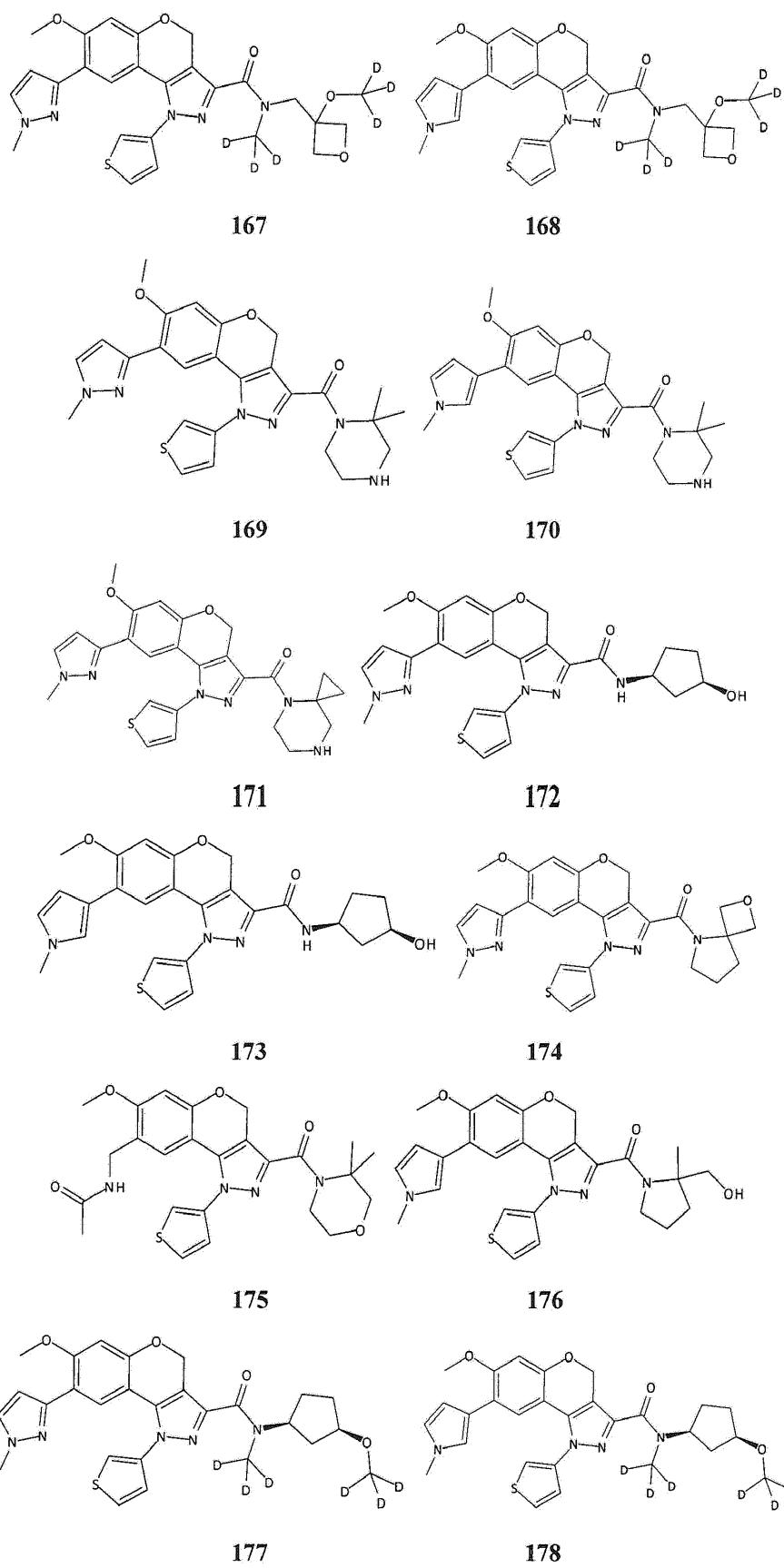
163

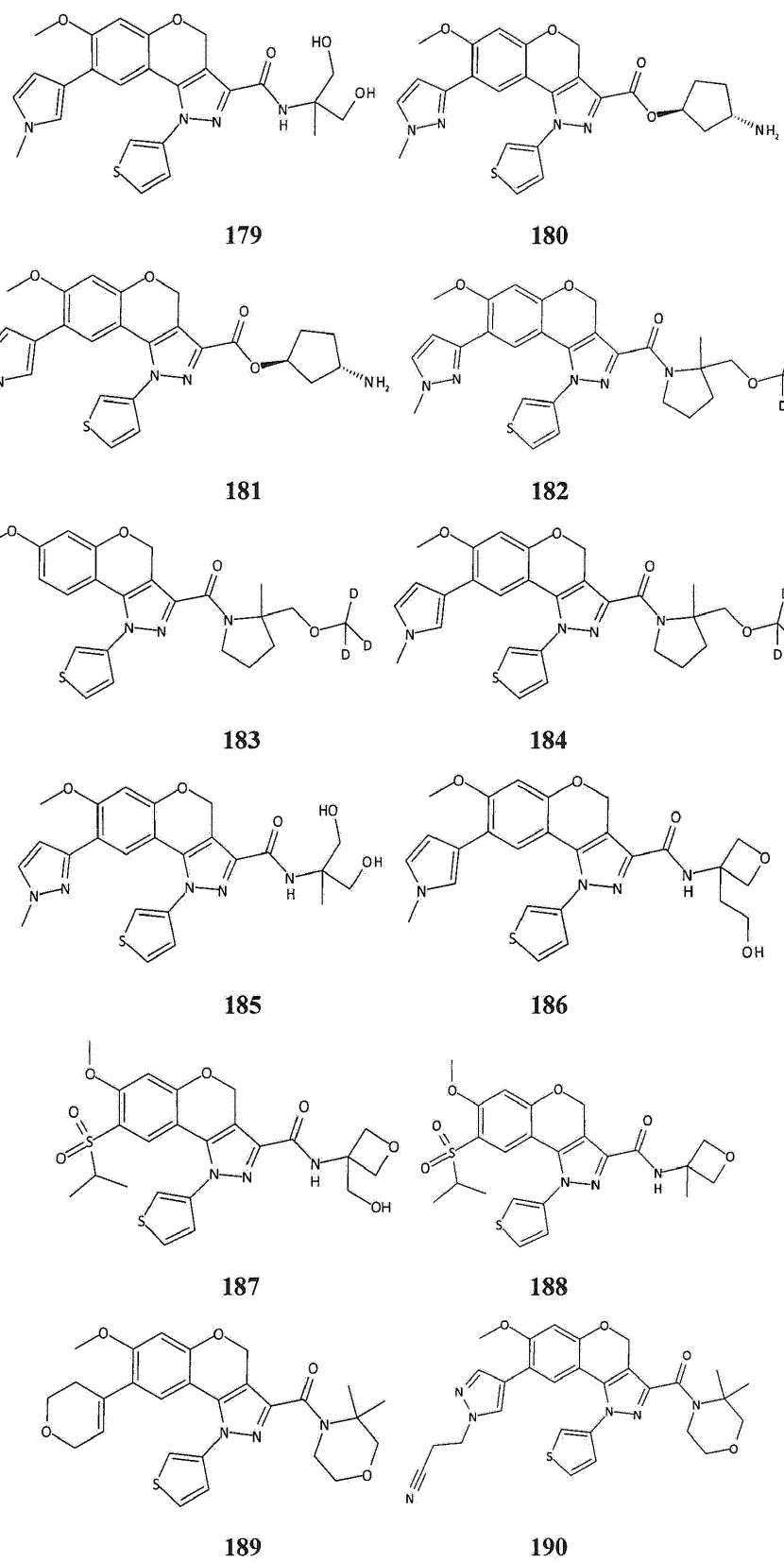
164

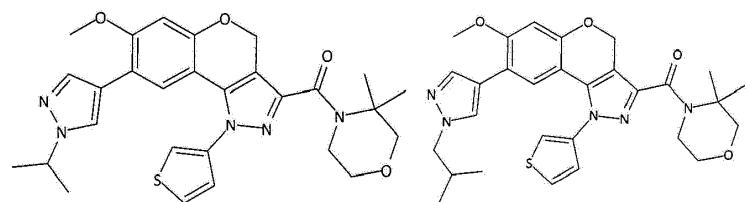


165

166

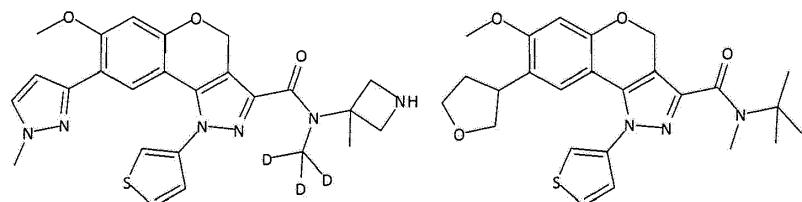






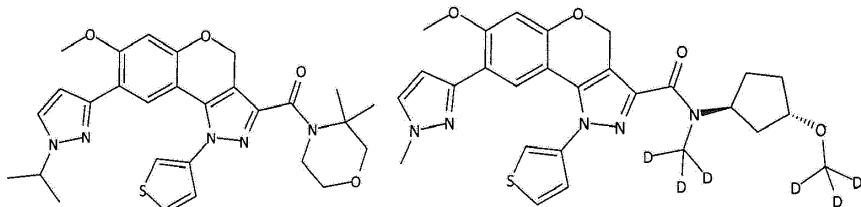
191

192



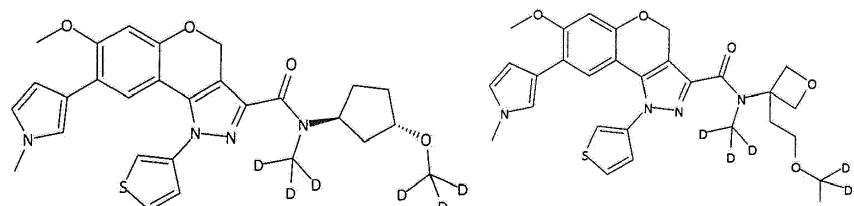
193

194



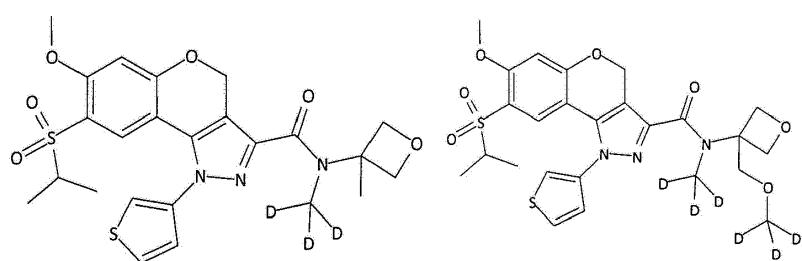
195

196



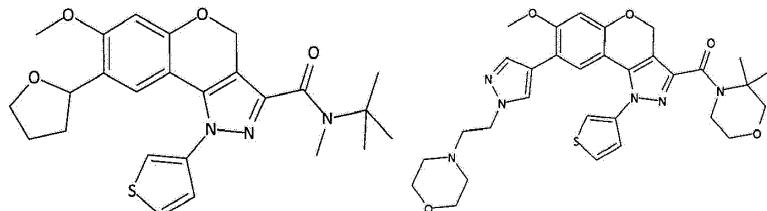
197

198



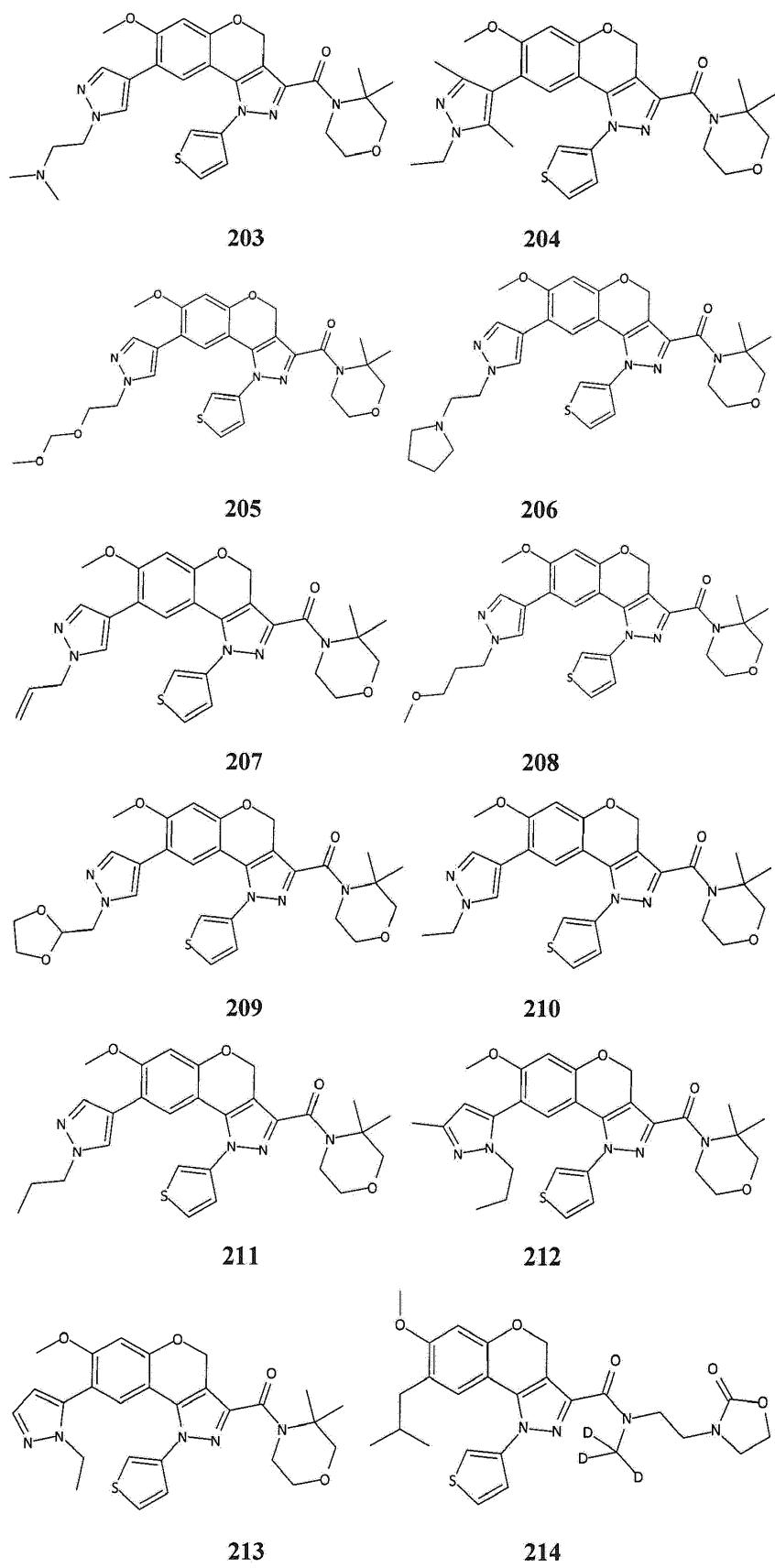
199

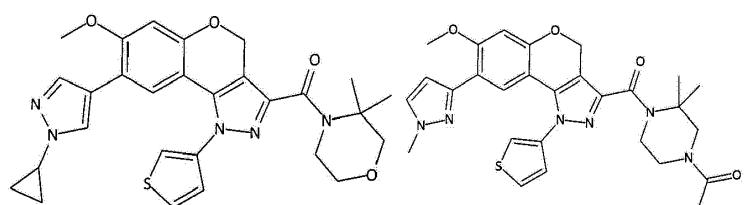
200



201

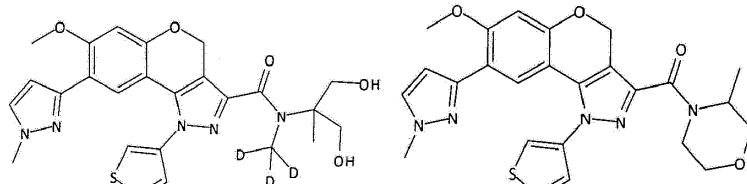
202





215

216



217

218.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o sales fisiológicamente aceptables del mismo para su uso para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.