

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LOS RECEPTORES X FARNESOIDES

2 Datos del Solicitante

Nombre:

NOVARTIS AG

**Dirección
Electrónica:**

patents@olartemoure.com

Dirección:

Lichtstrasse 35 4056
Basel

**Domicilio/País de
constitución:**

SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☒ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ NIT

Número: 900044318-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. NOVARTIS AG

NN

900044318

4 Datos del Inventor

Nombre:

Donatella
CHIANELLI

**Dirección
Electrónica:**

patents@olartemoure.com

Dirección:		10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	CHIANELLI Donatella	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	LIU Xiaodong	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	MOLTENI Valentina	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	NELSON John	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	ROLAND Jason	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6.	RUCKER Paul	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
7.	TULLY David	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	15698 Via Montecristo San Diego, California 92127
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	5300 Chiron Way Emeryville, California 95608

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79782747-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/063948	Fecha Solicitud:	04/11/2014

Número Publicacion:		WO2015/069666		Fecha Publicacion:		14/05/2015	
9	Declaraciones de prioridad			☒ SI ☐ NO			
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/900,013	(32) Fecha 05/11/2013			
10	Reivindicaciones						
Número reivindicaciones:		25		Pago Reivindicaciones:		No	
11	Reducción de tasas.						
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.							
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos							
12	Documentos Anexos						
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos							

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LOS RECEPTORES X FARNESOIDES

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense número 61/900,013, presentada el 5 de noviembre 2013, la cual se incorpora en la presente como
5 referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores X farnesoides (FXRS).

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

10 El receptor X farnesoide (FXR) es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en el hígado, el riñón y el intestino (véase, por ejemplo, Seol. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 y Forman (1995) Cell 81:687-693). Funciona como un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR) y se une a los elementos de respuesta en los promotores de los genes diana para regular la transcripción de genes. El heterodímero
15 FXR- RXR se une con la más alta afinidad a un elemento de respuesta de repetición invertida-1 (IR-1), en el que los hexámeros de unión de receptores de consenso están separados por un nucleótido. FXR es parte de un proceso interrelacionado, en el que FXR es activado por los ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (véase, por ejemplo, Makishima (1999) Science 284: 1362-1365, Parks (1999) Science 284:1365-1368, Wang (1999) Mol. Cell.
20 3:543-553), que sirven para inhibir el catabolismo de colesterol. Véase también, Urizar (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

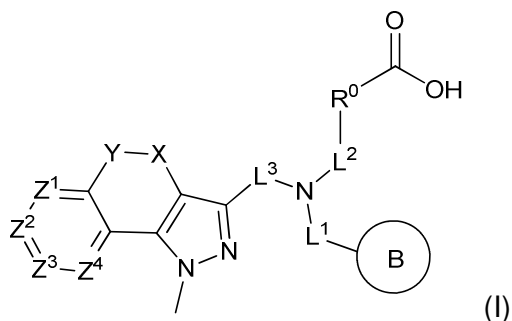
FXR es un regulador clave de la homeostasis del colesterol, la síntesis de triglicéridos y la lipogénesis. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patentes (2010), 20(8): 1047-1057). Además del tratamiento de la dislipidemia, múltiples indicaciones para FXR han sido descritas,
25 incluyendo el tratamiento de la enfermedad hepática, diabetes, enfermedades relacionadas con la vitamina D, efectos secundarios inducidos por fármacos y la hepatitis. (Crawley, anterior). Aunque se han logrado avances en el desarrollo de nuevos agonistas de FXR, todavía hay suficiente campo para mejoras.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores X farnesoides (FXRS). Por ejemplo, la presente invención proporciona

nuevos compuestos que son agonistas o agonistas parciales de FXR, y son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento de condiciones mediadas por FXR.

En un aspecto, los compuestos de la invención se definen por la Fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

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

El Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes

10 independientemente representado por R^2 ;

El Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

15 X es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

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

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

L^1 es $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ o $^{*1}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, en donde " ^{*1} " indica el punto de unión de

20 L^1 a N;

L^2 es $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, o $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; en donde " ^{*2} " indica el punto de unión de L^2 a N;

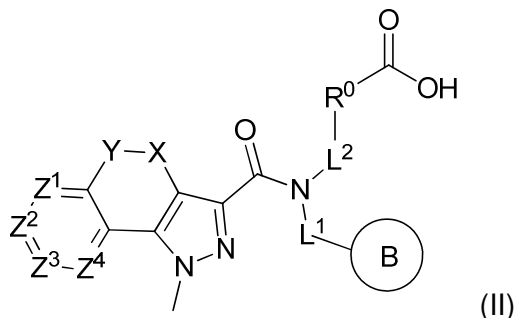
L^3 es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

25 cada R^2 es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-sustituido

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

R, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En una modalidad, los compuestos de la invención se definen por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde,

5 R⁰ es el Anillo A o alquilo C₁₋₆; en donde el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R²;

 El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C₃₋₇, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes
10 independientemente representados por R²;

 X es -(CR⁴R⁵)-;

 Y es -O-, -(CR⁴R⁵)- o *-O(CR⁴R⁵)-, en donde "*" indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

 Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son cada uno independientemente -CR³- o -N-;

15 L¹ es *-¹-(CR⁴R⁵)₁₋₂- en donde "*" indica el punto de unión de L¹ a N;

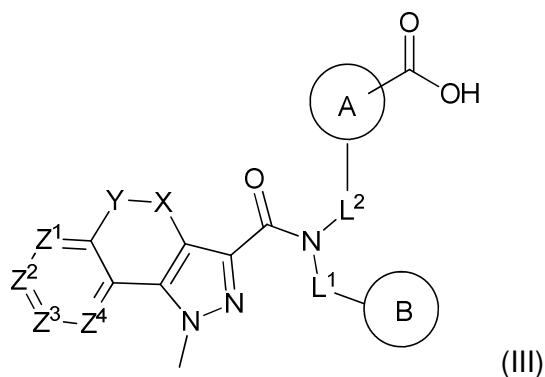
 L² es *-²-(CR⁴R⁵)₁₋₂-, *-²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-, *-²-(CR⁴R⁵)₂-O-, *-²-(CR⁴R⁵)₂-NR- o *-²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-(CR⁴R⁵)-; donde "*" indica el punto de unión de L² a N;

 cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ halo-sustituido;

 cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆; y

20 R, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En otra modalidad, los compuestos de la invención son representados por la Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

El Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

5 El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

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

10 L^2 se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

X es CH_2 ;

Y se selecciona a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y $^{*}-O-CH_2-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

15 Z^1 es CR^3 o N;

Z^2 es CR^3 ;

Z^3 es CR^3 ;

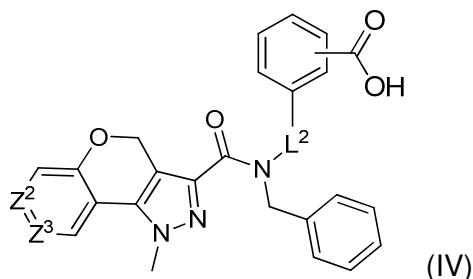
Z^4 es CR^3 o N;

20 cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

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

cada uno R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

En aún otra modalidad, los compuestos de la invención son representados por la Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

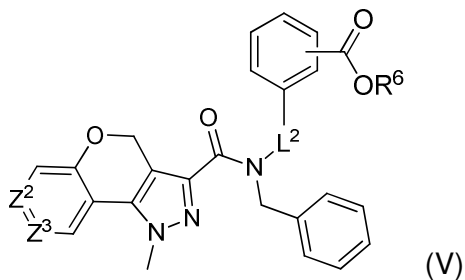
5 L^2 se selecciona a partir de $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, y $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 .

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la Fórmula

10 (V):



en donde cada Anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

15 L^2 se selecciona a partir de $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, y $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ;

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y

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

20 Los compuestos de la fórmula I, II, III, IV y V y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban en ensayos in vitro de quinasas libres de células y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la invención se refiere a métodos para modular FXR en una célula, que

comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar, mejorar o prevenir un trastorno mediado por FXR en un sujeto que sufre de los mismos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, 10 opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por FXR- En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico. Cuando se utiliza un segundo agente terapéutico, el segundo 15 agente terapéutico también puede ser útil en el tratamiento de un trastorno mediado por FXR.

En una modalidad, los compuestos (solos o en combinación con un segundo agente terapéutico) son útiles para el tratamiento de una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal, incluyendo, pero no limitado a, enfermedades hepáticas seleccionadas de colestasis intrahepática, colestasis inducida por los estrógenos, colestasis inducida por 20 fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada con nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechazo de trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto versus huésped asociada con trasplante de hígado, enfermedad hepática de fibrosis quística, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), 25 enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática asociada con nutrición parenteral; y enfermedades gastrointestinales seleccionadas a partir mala absorción de ácido biliar (incluyendo la diarrea por malabsorción primaria de ácidos biliares, diarrea por malabsorción secundaria de ácidos biliares), gastritis de reflujo biliar, y enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, diverticulitis, 30 colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Para propósitos de interpretar esta especificación, las siguientes definiciones se

aplicarán y cuando sea apropiado, los términos utilizados en forma singular también incluirán la forma plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, "alquilo C₁₋₆" denota un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en algunos casos de 1 a 4 átomos de carbono, siendo los radicales lineales o ramificados con ramificación simple o múltiple. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye pero no se limita n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo; propilo, tal como n-propilo, 2-metilpropilo o isopropilo; etilo o metilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente como se define aquí anteriormente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, terc-butileno, y similares.

Como se utiliza en la presente, "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados no aromáticos, bicíclicos, puenteados o grupos hidrocarbonados espirocíclicos de 3-7 átomos de carbono en el anillo. Grupos hidrocarburos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.

Como se utiliza en la presente, "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y, más particularmente, flúor o cloro.

Como se utiliza en la presente, "haloalquilo C₁₋₆" o "haloalquilo-C₁₋₆ sustituido" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, y es particularmente fluoroalquilo C₁₋₆, en particular trifluorometilo.

Como se utiliza en la presente, un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí.

Tal como se utiliza en la presente, el término "conjugado aminoácido" se refiere a conjugados del compuesto de la Fórmula I, II, III, IV o V con cualquier aminoácido adecuado. Preferiblemente, tales conjugados de aminoácidos adecuados del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V tendrán la ventaja añadida de una mayor integridad en la bilis o fluidos intestinales.

Aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a glicina, taurina y acil glucurónido. Por lo tanto, la presente invención abarca los conjugados de glicina, taurina y acil glucurónido del compuesto de la Fórmula I, II, III, IV o V.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, fármacos, estabilizadores farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de fórmula (I) que es suficiente para lograr el efecto indicado. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) utilizado en para el tratamiento de una afección mediada por FXR será una cantidad suficiente para el tratamiento de la afección mediada por FXR.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (ej., humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

5 Como se utiliza en la presente, el término "dislipidemia" se refiere a una anormalidad, o cantidades anormales de lípidos y lipoproteínas en la sangre y los estados patológicos que resultan de, causados por, agravados por, o adjuntos a tal anomalía (véase, Dorland Illustrated Medical Dictionary, 29a edición o posteriores versiones del mismo, W.B Saunders Publishing Company, New York, NY). Los estados patológicos incluidos dentro de la definición de dislipidemia como se utiliza en la presente incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceremia, HDL
10 plasmático bajo, alto LDL en plasma, alto VLDL en plasma, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

Como se utiliza en la presente, la frase "enfermedades relacionadas con dislipemia" como se utiliza en la presente se refiere a enfermedades incluyendo pero sin limitar a aterosclerosis, trombosis, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y la
15 hipertensión. Enfermedades relacionadas con la dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y complicaciones de las mismas.

Como se utiliza en la presente, el término "colestasis" se refiere a cualquier condición en donde se obstruye el flujo de bilis desde el hígado, y puede ser intrahepática (es decir, que se
20 produce en el interior del hígado) o extrahepática (es decir, que se produce fuera del hígado).

Como se utiliza en la presente, "fibrosis hepática" incluye la fibrosis hepática debida a cualquier causa, incluyendo pero sin limitar a fibrosis hepática inducida por virus tal como aquella producida por hepatitis B y C, el consumo de alcohol (enfermedad hepática alcohólica), compuestos farmacéuticos, estrés oxidativo, terapia de radiación contra el cáncer o productos
25 químicos industriales; y enfermedades como la cirrosis biliar primaria, hígado graso, la obesidad, la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis, y la hepatitis auto- inmune.

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

30 Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo

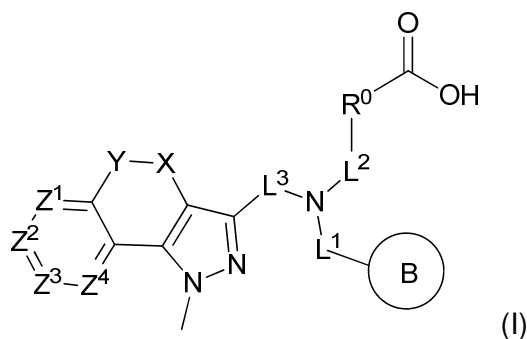
contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Cualquier definición en este documento puede ser utilizada en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de salida de tal definición es aquel que se fija a la fracción precursora. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxialquilo representaría un grupo alcóxilo unido a la molécula precursora a través de un grupo alquilo.

Modos para Realizar la Invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para FXR. Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En una primera modalidad, los compuestos de la presente invención se definen por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R⁰ es el Anillo A ó alquilo C₁₋₆;

El Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C₃₋₇; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R²;

El Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C₃₋₇; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R²;

X es -(CR⁴R⁵) - o -C(O)-;

Y es $-\text{O}-$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$, $^*\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)-$ o $-\text{NR}-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

L^1 es $^*\text{1}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_{1-2}-$ o $^*\text{1}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$, en donde “*1” indica el punto de unión de

5 L^1 a N;

L^2 es $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_{1-2}-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2-\text{O}-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2-\text{NR}-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2-\text{SO}_2-$, $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$, o $^*\text{2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

L^3 es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

10 cada R^2 es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-sustituido

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

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

En una segunda modalidad, los compuestos de la presente invención se definen por la
15 Fórmula (I) como se definen en la primera modalidad, en donde

R^0 es el Anillo A ó alquilo C_{1-6} ;

El Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

20 El Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

X es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$;

25 Y es $-\text{O}-$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$, o $^*\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

L^1 es $^*\text{1}-(\text{CR}^4\text{R}^5)_{1-2}-$ en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

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

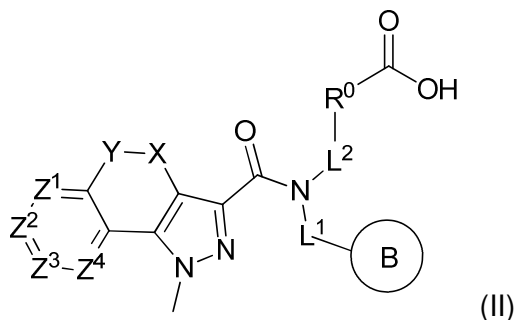
30 L^3 es $-\text{C}(\text{O})-$;

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

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

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

En una tercera modalidad, los compuestos de la presente invención se definen por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde,

5 R^0 es el Anillo A o alquilo C_{1-6} ; en donde el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C_{3-7} , cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

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

Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ o $*-O(CR^4R^5)-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

15 L^1 es $*^1-(CR^4R^5)_{1,2}-$ en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

L^2 es $*^2-(CR^4R^5)_{1,2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ o $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

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

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

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

En una cuarta modalidad, R^0 en cualquiera de las modalidades anteriores se selecciona a partir de

$*^3-CH_2C(CH_3)_2-$, $*^3-CH_2CH(CH_3)-$, y $*^3$ -ciclopropano-1,1,-diilo, en donde “*3” indica el punto de unión de R^0 a L^2 .

25 Con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, Y puede seleccionado a partir de $-O-$,

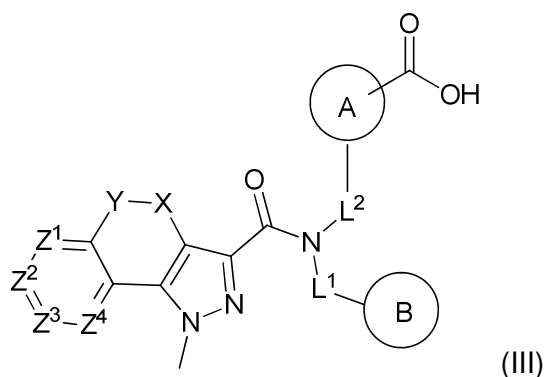
$-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, y $*-O-CH_2-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo de seis miembros que contiene los átomos del anillo Z.

Con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, L^1 puede ser $-(CR^4R^5)-$ o $-CH_2-$. En una variación, L^1 es $-(CR^4R^5)-$.

Con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, L^2 puede ser seleccionado a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$, en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N.

Con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, cada R^2 cuando está presente puede independientemente ser seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo.

En una quinta modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

El Anillo A es fenil o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

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

L^2 se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

X es CH_2 ;

Y se selecciona a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y $^{*}-O-CH_2-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 es CR^3 o N;

Z^2 es CR^3 ;

Z^3 es CR^3 ;

Z^4 es CR^3 o N;
cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

- 5 cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y
cada uno R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

En una sexta modalidad, Y en cualquiera de las modalidades anteriores es $-O-$. En una modalidad alternativa, Y es $-CH_2-$. En otra modalidad alternativa, Y es $^*-O-CH_2-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del anillo Z.

En una séptima modalidad, L^1 en cualquiera de las modalidades anteriores es $-CH_2-$.

- 10 En una octava modalidad, L^2 en cualquiera de las modalidades anteriores se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N.

En una novena modalidad, L^2 en cualquiera de las modalidades anteriores es $-(CH_2)-$.

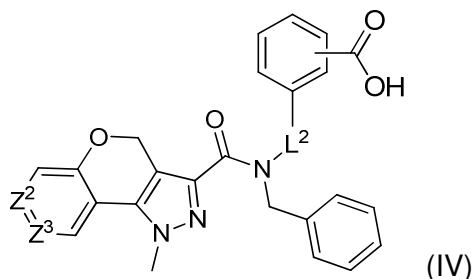
- 15 En una décima modalidad, R^2 cuando está presente en cualquiera de las modalidades anteriores es independientemente flúor o metilo. En una variación, cada R^2 es flúor. En otra variación, cada R^2 es metilo.

En una décimo primera modalidad, R^3 en cualquiera de las modalidades anteriores se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y metilo.

- 20 En una décimo segunda modalidad, con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, Z^1 se selecciona a partir de CH, CF, CCH_3 , y N; Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y Z^4 es CH o N.

Con referencia a cualquiera de las modalidades anteriores, cada uno de R, R^4 , R^5 y R^6 cuando están presentes, pueden independientemente ser hidrógeno o metilo. En una variación, R, R^4 , R^5 y R^6 cuando están presentes, son hidrógeno.

- 25 En una décimo tercera modalidad, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula (IV):



cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

L^2 se selecciona a partir de $-\text{CH}_2-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, y $^{*2}-$

5 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 .

En una modalidad, L^2 en cualquiera de las modalidades anteriores es $-(\text{CH}_2)-$. En una modalidad alternativa, L^2 es $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$. En otra modalidad alternativa, L^2 es $^{*2}-$

10 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. En cada modalidad, “*2” indica el punto de unión de L^2 a N.

Compuestos particulares según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

15 ácido 4-fluoro-3-(2-(1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,8-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-

20 carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

25 ácido 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,7-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-6-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido
 5 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinolina-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolina-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)propanamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
 15 ácido 3-(2-(8-cloro-7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido
 20 3-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(N-bencil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-5-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-

N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-metilbenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2-metilpropanoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2,2-dimetilpropanoico; ácido 1-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)metil) ciclopropanocarboxílico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-metilbenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-4-fluorobenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-(trifluorometil)benzoico; ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico; ácido 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico; ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 4-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 4-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido 4-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico; ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-

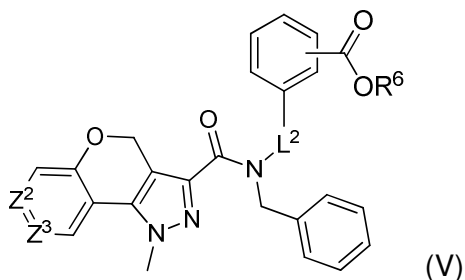
fluorobenzoico; ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 3-((2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; ácido 3-((2-(7,8-difluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; ácido 4-fluoro-3-((2-(N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; ácido 3-((2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 3-((2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 3-((2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 3-((2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico; ácido 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3,5-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico; ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluoro-5-metilbencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((N-(3,5-difluorobencil)-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico; ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((N-((1H-indol-5-il)metil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)picolinico; ácido 4-((8-cloro-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico; ácido 4-((N-bencil-8-cloro-

1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico; N-bencil-N-(4-carbamoylbencil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida; ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico; ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico; ácido 6-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)nicotínico; ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-6-metilpicolinico; ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; y ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ejemplos particulares adicionales de los compuestos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a: ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico; ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico; ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico; ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico; ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; y ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de sal de TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), arginina, lisina, sodio y meglumina.

5 El presente invento también proporciona un compuesto de la Fórmula (V):



en donde cada Anillo de fenilo es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 , en donde R^2 es flúor o metilo;

L^2 se selecciona a partir de $^{*2}-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, y $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ;

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y

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

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

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

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

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

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

- 10 En una modalidad, la afección mediada por FXR con respecto a cualquiera de los anteriores métodos, usos o combinaciones, es una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad hepática mediada por FXR, en donde la enfermedad hepática se selecciona de colestasis (por ejemplo, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada con
- 15 nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (CIFP)); síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria, rechazo de trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto versus huésped asociada con trasplante hepático, enfermedad hepática de fibrosis quística, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática asociada con
- 20 nutrición parenteral. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar una enfermedad gastrointestinal mediada por FXR, en donde la enfermedad gastrointestinal se selecciona de mala absorción de ácido biliar (incluyendo diarrea por malabsorción primaria de ácidos biliares, diarrea por malabsorción secundaria de ácidos biliares), gastritis de reflujo de bilis, y enfermedad inflamatoria del intestino tales como la enfermedad de Crohn, colitis
- 25 ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, diverticulitis, colitis indeterminada y enfermedad de Behçet.

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

 En una modalidad, los compuestos de la invención se administran de manera enteral; y más particularmente, de manera oral.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de la Fórmula I, II, III, IV o V, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, profármacos, y fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos) . Los compuestos de la presente invención pueden ser estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), y pueden ser una mezcla de estereoisómeros o un único estereoisómero. Los compuestos de la presente invención también pueden ser tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio). Otros compuestos de la invención se detallan en los Ejemplos, más adelante.

Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden por lo tanto dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o - trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. El invento incluye varios compuestos isotópicamente rotulados como se definió en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios

PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente rotulados de este invento y profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse mediante la modalidad de los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación al sustituir un reactivo isotópicamente rotulado fácilmente disponible por un reactivo no

5 isotópicamente rotulado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la Fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula I, II, III, IV y V pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula I, II, III, IV y V, que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales

adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula I, II, III, IV o V por procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula I, II, III, IV o V con el formador de co-cristales bajo condiciones de
5 cristalización y aislamiento de co- cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV o V.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos de la presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por
10 ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces
15 no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias
20 fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante
25 separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, ej., mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, ej., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil
30 tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Farmacología y Utilidad

Los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV y V en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, ej., propiedades de modulación de FXR, ej., como se indicó en pruebas in vitro y/o in vivo como se proporcionan en las siguientes secciones, y por lo tanto se indican para terapia en el tratamiento de un trastorno que puede tratarse modulando FXR, tal como aquellos descritos a continuación.

Con el desarrollo del primer ligando sintético de FXR GW4064 como un compuesto herramienta (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson, Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), y el desarrollo del ligando de ácido de bilis artificial semisintético 6-alfa-etil-CDCA, se podrían analizar los efectos de la superestimulación de FXR por agonistas potentes. Se mostró que ambos ligandos inducen flujo de bilis en animales con ductos biliares ligados. Además de los efectos coleréticos, los efectos hepatoprotectores también se pueden demostrar (Pellicciari, J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu, J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687). Este efecto hepatoprotector se redujo aún más hasta un efecto anti-fibrótico que resulta de la represión de los Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas de Matriz-1, TIMP- 1 y 2, la inducción de la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP- 2) separadora de depósitos de colágeno en células estrelladas hepáticas y la reducción subsiguiente del ARNm del alfa-colágeno y ARNm del TGF-beta los cuales ambos son factores pro-fibróticos por agonistas de FXR (Fiorucci, Gastroenterology 2004, 127(5), 1497- 1512.; Fioruccia Pharmacol. Exp. No. 2005, 314 (2), 584 a 595). Exp. Ther. 2005 (2):584-595.)

La actividad anti-fibrótica de FXR es al menos parcialmente mediada por la inducción de PPAR γ , un receptor nuclear adicional, con la que se asocia la actividad anti-fibrótica (Fiorucci, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli, Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra, Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272). Además, la actividad anti-colestásica se demostró en modelos animales con conductos biliares ligados así como en modelos animales de colestasis inducida por estrógenos (Fiorucci, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313(2), 604-612).

Los estudios genéticos demuestran que en las formas hereditarias de colestasis (Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva = PFIC, Tipo I- IV), ya sea localización nuclear de FXR en sí se reduce como una consecuencia de una mutación en el gen FIC1 (en PFIC Tipo I, también llamada Enfermedad de Biler) (Chen, Gastroenterology 2004, 126 (3), 756- 64; Alvarez, Hum Mol. 126(3):756-64; Alvarez, Hum, Mol. Genet. 2004, 13 (20), 2451- 60) o se reducen los niveles del gen diana FXR que codifica la bomba exportadora de fosfolípidos MDR-3 (en PFIC tipo III). En conjunto, hay un creciente cuerpo de evidencia que los compuestos fijadores de

FXR demostrarán utilidad clínica sustancial en el regimen terapéutico de condiciones colestáticas crónicas tal como Cirrosis Biliar Primaria (CBP) o Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) (revisado en: Rizzo, *Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005, 5 (3), 289-303; Zollner, *Mol. Pharm.* 2006 3(3), 231-51, Cai, *Expert Opin. Ther. Targets* 2006, 10(3), 409-421).

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

FXR también se ha demostrado que es un regulador clave de triglicéridos séricos (Maloney, *J. Med. Chem.* 2000, 43(16), 2971-2974; Willson, *Med. Res. Rev.* 2001 , 21(6), 513-22). Los reportes recientes indican que la activación de FXR por los agonistas sintéticos conduce a una reducción significativa de los triglicéridos séricos, principalmente en la forma de reducción de VLDL, sino también a la reducción de colesterol total en suero (Figge, *J. Biol. Chem.* 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290(4), E716-22). Sin embargo, la reducción de los triglicéridos séricos no es un efecto independiente. El tratamiento de ratones db/db, o ob/ob con agonista FXR sintético GW4064 resultó en una reducción marcada y combinada de los triglicéridos séricos, el colesterol total, los ácidos grasos libres, los cuerpos de cetona tal como 3- OH butirato. Por otra parte, la activación de FXR se relaciona con la ruta de señalización de insulina intracelular en los hepatocitos, lo que resulta en una menor producción de glucosa a partir de la gluconeogénesis hepática, pero un aumento concomitante en el glucógeno del hígado. La sensibilidad a la insulina, así como tolerancia a la glucosa se vieron afectadas positivamente por el tratamiento de FXR (Stayrook et al., *Endocrinology* 2005, 146(3), 984-91 ; Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(4), 1006-1011; Cariou, *J. Biol. Chem.* 2006, 281 , 11039- 11049; Ma, *J. Clin. Invest.* 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval, *Biochimie* 2005, 87(1), 93-98).

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, incluyendo, pero no limitado a malabsorción de ácidos biliares (incluyendo diarrea por malabsorción primaria de ácidos biliares, diarrea por malabsorción secundaria de ácidos biliares), gastritis por reflujo de bilis y enfermedades inflamatorias del intestino (EII). La mala absorción de ácidos biliares, lo que conduce a un exceso de secreción de ácido biliar fecal y la diarrea en los pacientes, se caracteriza por un ciclo en el que la regulación por retroalimentación de la síntesis de ácido biliar se interrumpe, lo que resulta en la producción adicional de ácidos biliares. Regulación de la retroalimentación de la síntesis de ácido biliar está bajo el control de una vía endocrina, en donde la activación del receptor FXR de ácido biliar nuclear induce la expresión entérica del factor de crecimiento de fibroblastos 15 (FGF15) en roedores o FGF19 en seres humanos. En el hígado, el FGF15 o FGF19 actúan junto con la expresión mediada por FXR del pequeño socio heterodímero para reprimir la síntesis de ácidos biliares (Jung, Journal of Lipid Research 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 11(7):426-34 (2014)).

En otra modalidad, los compuestos según la invención son útiles para alterar beneficiosamente los perfiles de lípidos, incluyendo pero no limitado a la reducción de los niveles de colesterol total, reducción de los niveles de colesterol LDL, reducción de los niveles de colesterol VLDL, aumento de los niveles de colesterol HDL, y/o reducción de los niveles de triglicéridos. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones mediadas por FXR como la dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipemias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesita.

En otra modalidad, el compuesto o composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consta de los trastornos de lípidos y lipoproteínas como la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y arteriosclerosis como una enfermedad clínicamente manifiesta que puede ser mejorada por el efecto beneficioso de FXR para aumentar el colesterol HDL, disminuir los triglicéridos en suero, aumentar la conversión de colesterol hepático en ácidos biliares y depuración aumentada y conversión metabólica de VLDL y otras lipoproteínas en el hígado.

En una modalidad adicional, dicho compuesto y composición farmacéutica se utilizan para la preparación de un medicamento donde los efectos combinados reductores de lípidos, anti- colestásicos y anti- fibróticos de medicamentos dirigidos por FXR pueden ser explotados para el tratamiento de la esteatosis hepática y síndromes asociados, como la esteatohepatitis

no alcohólica ("NASH"), o para el tratamiento de los efectos de colestasis y fibrosis que se asocian con la cirrosis inducida por alcohol, o con tipos de hepatitis de origen viral.

FXR también parece estar implicada en el control de la defensa antibacteriana en el intestino (Inagaki, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(10), 3920- 3905), y puede tener un
5 impacto beneficioso en la terapia de trastornos inflamatorios del intestino (IBD), en particular aquellas formas donde la parte superior del intestino (ileo) se ve afectada (por ejemplo, enfermedad de Crohn ileal) porque este parece ser el sitio de acción del control de FXR sobre el crecimiento bacteriano. En la IBD, la desensibilización de la respuesta inmune adaptativa se altera de alguna manera en el sistema inmune intestinal. El sobre-crecimiento bacteriano podría
10 ser entonces el gatillo causal hacia el establecimiento de una respuesta inflamatoria crónica. Por lo tanto, atenuar el crecimiento bacteriano mediante mecanismos de origen en FXR podría ser un mecanismo clave para prevenir episodios inflamatorios agudos. Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para el tratamiento de una enfermedad
15 relacionada con Enfermedades Inflamatorias Intestinales como la enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa. La restauración mediada por FXR de la función de barrera intestinal y la reducción en carga bacteriana se cree es útil para reducir la exposición de los antígenos bacterianos al sistema inmune intestinal y por lo tanto puede reducir la respuesta inflamatoria.

La invención se refiere además a un compuesto o una composición farmacéutica para el
20 tratamiento de la obesidad y trastornos asociados, como el síndrome metabólico (condiciones combinadas de dislipemias, diabetes e índice de masa corporal anormalmente alto), que pueden superarse por la reducción mediada por FXR de los triglicéridos en suero, glucosa en la sangre y la sensibilidad aumentada a la insulina y pérdida de peso mediada por FXR. Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención también son útiles en la
25 preparación de un medicamento para el tratamiento de complicaciones clínicas de la diabetes de tipo I y tipo II tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética y Enfermedad Oclusiva Arterial Periférica (EAOP).

Además, las condiciones y enfermedades que resultan de una degeneración grasa, crónica y fibrótica de órganos debido a lípido depositado y específicamente la acumulación de
30 triglicéridos y la posterior activación de las vías profibróticas también se pueden tratar mediante la aplicación de los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención. Tales condiciones y enfermedades abarcan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y enfermedades colestáticas crónicas del hígado, glomeruloesclerosis y nefropatía diabética en el riñón,

degeneración macular y la retinopatía diabética en el ojo y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer en el cerebro o Neuropatías Diabéticas en el sistema nervioso periférico.

5 Ejemplos de otra enfermedad mediada por FXR incluyen lesión de conductos biliares inducida por fármacos, obstrucción de conductos biliares, cálculos biliares, colelitiasis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cirrosis inducida por el alcohol, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención de kernicterus, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil y otras enfermedades mediadas por FXR que conduce a
10 la colestasis extrahepáticas.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende a compuesto del presente invento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales
15 como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, la composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales
20 tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

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

- a) diluyentes, *ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *ej.*, silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también
- c) aglutinantes, *ej.*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina,
30 tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, *ej.*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, ej., a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones atomizables, ej., para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, ej., para el tratamiento de cáncer de piel, ej., para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffer y preservativos.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de este invento incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los preservativos, buffers, o propulsores que puedan ser deseables.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de este invento, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, glicoles de polietileno, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de este invento, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y

polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar liberación controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse mediante cualquiera proporcionando una membrana controladora de tasa o dispersar el compuesto activo en una matriz o gel polimérico.

También se contemplan dentro del alcance de este invento las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares.

El presente invento además proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos del presente invento como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhidra sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhidras son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blister, y empaques de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50- 70 kg aproximadamente, o 1- 500 mg aproximadamente o 1- 250 mg aproximadamente o 1- 150 mg aproximadamente o 0.5- 100 mg aproximadamente, o 1- 50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, es dependiente de la especie del sujeto, el

peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando de manera ventajosa mamíferos, ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, ej., soluciones acuosas, y in vivo bien sea por vía enteral, parenteral, ej., ventajosamente por vía intravenosa, como una suspensión o
10 en la solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede dependiendo de la ruta de administración, estar en el rango entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente
15 con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V, y al menos otro agente terapéutico como una preparación
20 combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V y los otros agentes
25 terapéuticos en forma separada, ej., en forma de un kit.

En una modalidad, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V, y otros agentes terapéuticos. Se contempla que la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V en combinación con un ácido biliar no tóxico natural,
30 como el ácido ursodesoxicólico, como una ayuda en la prevención de posible agotamiento de vitaminas solubles en grasa secundaria a tratamiento con un agonista FXR. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden administrar al mismo tiempo que el ácido biliar

natural no tóxico, ya sea como entidades separadas o como una formulación única que comprende un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V y ácido biliar natural.

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

5 En una modalidad, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V. En una modalidad, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un paquete blíster, como el que típicamente se utiliza
10 para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

15 En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (ej. en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los
20 médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, ej. durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V para tratar una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el medicamento es
25 preparado para administración o administrado con otro agente terapéutico. La invención también proporciona un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V se prepara para administración, o se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una
30 enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V.

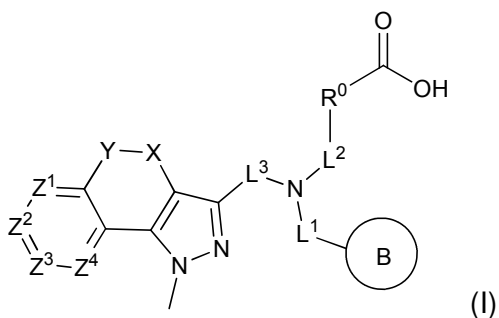
La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV o V para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico.

- Alternativamente, la invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el paciente se ha tratado previamente (ej., dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V

Modalidades Adicionales

La presente invención comprende además realizaciones adicionales descritas en la presente.

- Modalidad 1. Un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tautómero o estereoisómero del mismo,



en donde,

R⁰ es el Anillo A ó alquilo C₁₋₆; en donde

- El anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C₃₋₇; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representados por R²; en donde L³ y R⁰ se pueden unir a los mismos o diferentes átomos de anillo del anillo A; y el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1 a 2 alquilo C₁₋₆;

el Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C₃₋₇; cada uno de los cuales son sustituidos o no sustituidos por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representado por R²;

- X es (CR⁴R⁵) o C(O);

Y es O, (CR⁴R⁵), *O(CR⁴R⁵) o NR, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

L^1 es $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ o $^{*1}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

5 L^2 es $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, o $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

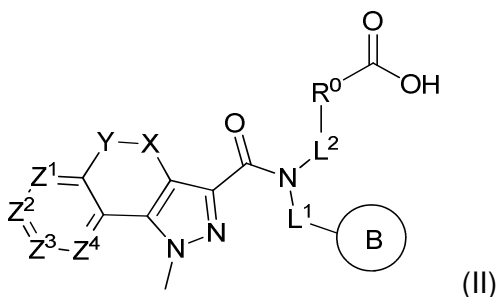
L^3 es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

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

10 cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

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

Modalidad 2. Un compuesto según la modalidad 1, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto está representado por la Fórmula (II),



15 en donde

R^0 es el Anillo A ó alquilo C_{1-6} ; en donde

El Anillo A se selecciona a partir de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y cicloalquilo C_{3-7} ; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes cada uno independientemente representados por R^2 ; en donde L^3 y R^0 se pueden unir a los mismos o
20 diferentes átomos de anillo del anillo A; y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo C_{1-6} ;

el Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1H-indolilo, y cicloalquilo C_{3-7} , cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representados por R^2 ;

25 X es (CR^4R^5) ;

Y es O, (CR^4R^5) o $^{*}O(CR^4R^5)$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

L^1 es $-(CR^4R^5)_{1-2}-$,

L^2 es $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, o $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$; donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N; y

cada R^2 es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} halo-

5 sustituido

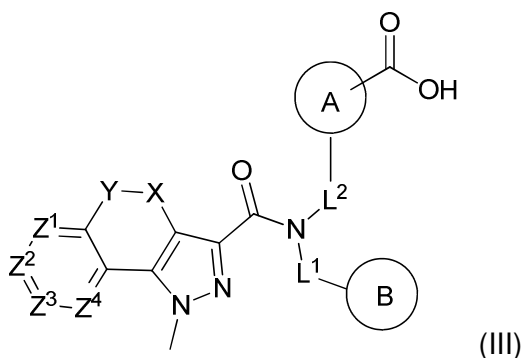
cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} ;

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

Modalidad 3. Un compuesto según la modalidad 1 o 2, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^0 se selecciona a partir de

10 $^{*3}-CH_2C(CH_3)_2-$, $^{*3}-CH_2CH(CH_3)-$, y ^{*3} -ciclopropano- 1,1-diil-, en donde “*3” indica el punto de unión de R^0 a L^2 .

Modalidad 4. Un compuesto según la modalidad 1 o 2, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está representado por la Fórmula (III):



15 en donde

El Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representados por R^2 ;

el Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1H-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente

20 representados por R^2 ;

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

L^2 se selecciona a partir de $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

25 X es CH_2 ;

Y se selecciona a partir de O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ y $^{*}O-CH_2$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 es CR^3 o N;

Z^2 es CR^3 ;

Z^3 es CR^3 ;

Z^4 es CR^3 o N; y

5 cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

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

cada uno entre R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o metilo.

10 Modalidad 5. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es O;

Modalidad 6. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es $-CH_2-$.

15 Modalidad 7. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^2 es seleccionado a partir de $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N.

Modalidad 8. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^2 es $^{*2}-(CH_2)-$.

20 Modalidad 9. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 es independientemente flúor o metilo.

Modalidad 10. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, flúor, cloro y metilo.

25 Modalidad 11. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z^1 se selecciona a partir de CH, CF, CCH_3 , y N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ;

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH_3 ; y

30 Z^4 es CH o N.

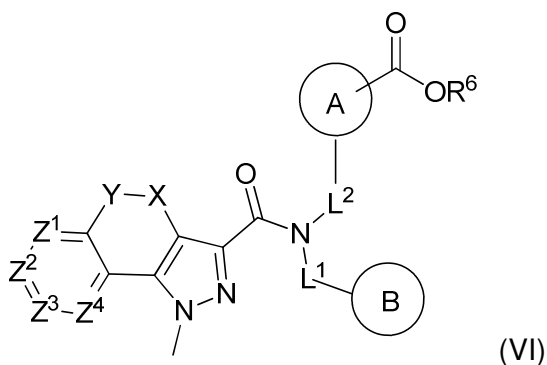
Modalidad 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a -11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Modalidad 13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las modalidades 1-11 y un segundo agente terapéutico de gran utilidad en el tratamiento de colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (CFP), hepatopatía grasa no alcohólica (EGNA),
10 esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del ducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención de kernícterus, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento
15 bacteriano intestinal o disfunción eréctil.

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

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

Modalidad 16. Un compuesto de la Fórmula (VI)



en donde:

El Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representados por R^2 ;

el Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente representados por R^2 ;

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

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

X es CH_2 ;

Y se selecciona a partir de O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ y $^{*}O-CH_2$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z^1 es CR^3 o N;

Z^2 es CR^3 ;

Z^3 es CR^3 ;

Z^4 es CR^3 o N;

cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

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

cada uno R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o metilo; y

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

Modalidad 17. Un compuesto según la modalidad 16 en donde Y es O.

Modalidad 18. Un compuesto según la modalidad 16 en donde L^1 es $-CH_2-$.

Modalidad 19. El compuesto según la modalidad 16, en donde L^2 se selecciona a partir de $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N; y más particularmente, en donde L^2 es $-CH_2-$.

Modalidad 20. El compuesto según la reivindicación 16, en donde cada R^2 es independientemente flúor o metilo.

Modalidad 21. El compuesto según la reivindicación 16, en donde cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, flúor, cloro y metilo.

Modalidad 22. Un método para preparar una forma cristalina de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)

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

5 Modalidad 23. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida) acetamida)benzoico producida según la modalidad 22; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 125°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

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

15 Modalidad 25. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida) acetamida)benzoico producida según la modalidad 24; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 206°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

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

25 Modalidad 27. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida) acetamida)benzoico producida según la modalidad 26.

30 Modalidad 28. Un método para preparar una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico, que comprende el paso de hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-

((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico con 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol en un disolvente tal como metanol.

5 Modalidad 29. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico producida según la modalidad 28; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 160°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

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

15 Modalidad 31. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico producida según la modalidad 30; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 161°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

20 Modalidad 32. Un método para preparar una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico, que comprende el paso de hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico en un disolvente tal como metanol con L-arginina acuosa.

25 Modalidad 33. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico producida según la modalidad 32; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 206°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

30 Modalidad 34. Un método para preparar una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico, que comprende el paso de: (i) hacer reaccionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico en un disolvente tal como metanol con hidróxido de sodio

acuoso; y (ii) opcionalmente, cristalizar adicionalmente el sólido obtenido en (i) en un disolvente tal como acetonitrilo.

Modalidad 35. Una forma cristalina del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico producida según la modalidad 34; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 161°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

Modalidad 36. Un método para preparar una forma cristalina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico, que comprende el paso de hacer reaccionar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico con 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol en un disolvente tal como metanol.

Modalidad 37. Una forma cristalina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico producida según la modalidad 36; y más particularmente, en donde dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 195.6oC aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

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

Modalidad 39. Una forma cristalina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico producida según la modalidad 38, paso (i) tener un punto de deshidratación en 71°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial; u obtenido al calentar adicionalmente en el paso (ii) tener un punto de fusión de 167.5°C aproximadamente como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

Modalidad 40. Un método para preparar una forma cristalina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico, que comprende el paso de: (i) hacer reaccionar ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico y meglumina en un disolvente tal como metanol; y (ii) que comprende calentar adicionalmente los reactantes a una temperatura que varía de 60-90°C.

Modalidad 41. Una forma cristalina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico producida según la modalidad 40; y más particularmente, en donde la forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 180.6°C como se determina por la calorimetría de barrido diferencial.

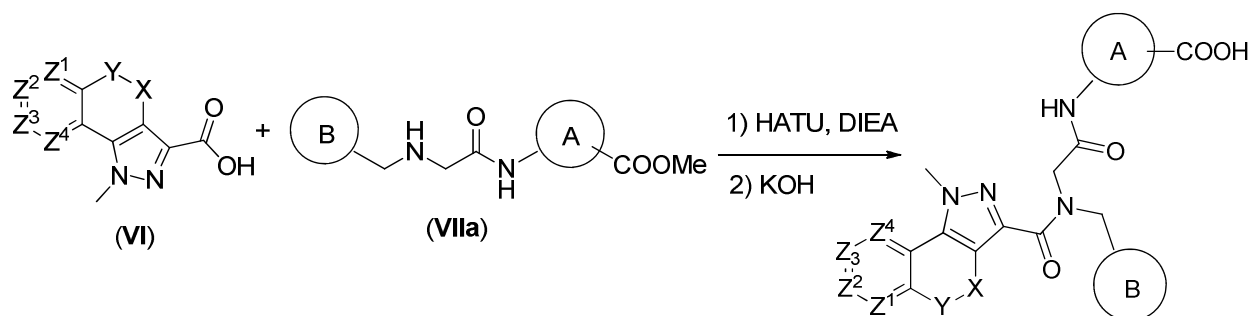
5

Procesos para Preparar los Compuestos de la Invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por las rutas descritas en los siguientes esquemas o en los Ejemplos. Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto.

10

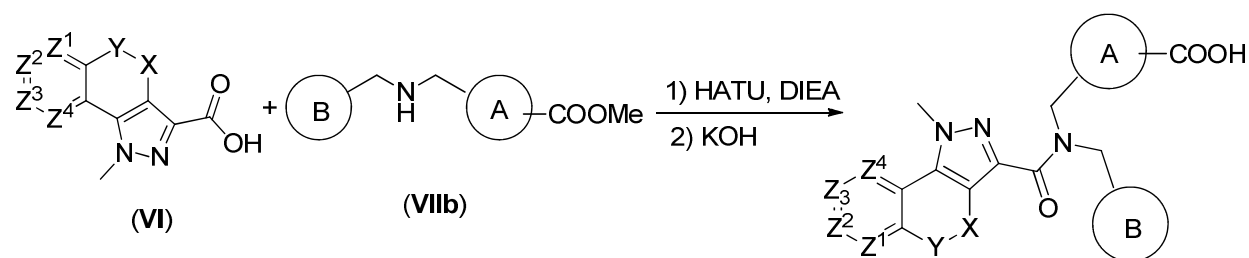
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L^1 es metilo, L^2 es $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, L^3 es C(O) y R^0 es el Anillo A, pueden prepararse según el Esquema 1:



Esquema 1

15

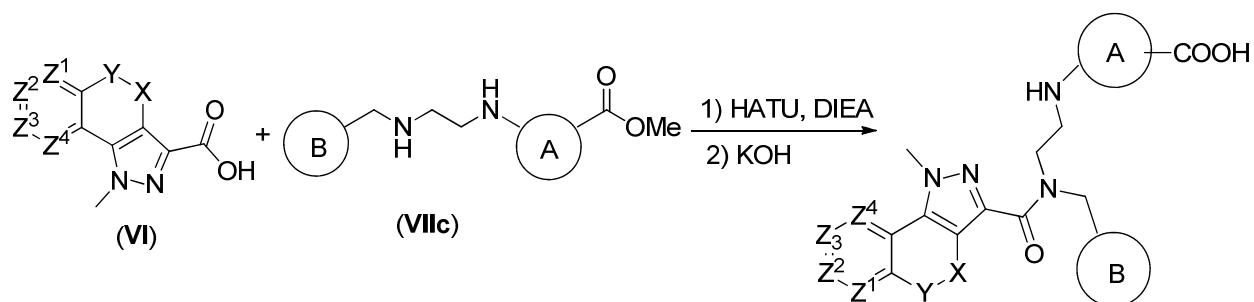
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L^1 es metilo, L^2 es $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, L^3 es C(O) y R^0 es el Anillo A, pueden prepararse según el Esquema 2:



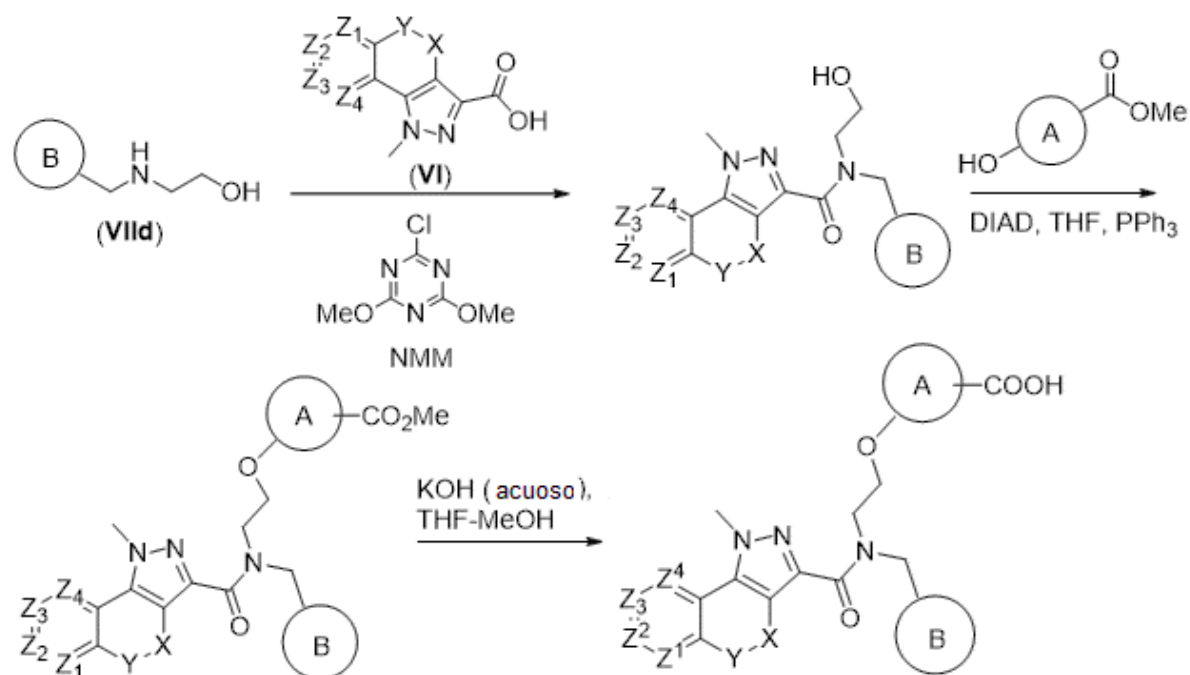
Esquema 2

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L^1 es metilo, L^2 es $^{*2}\text{-(CH}_2)_2\text{NH-}$, L^3 es C(O) y R^0 es el Anillo A, pueden prepararse según el Esquema 3:

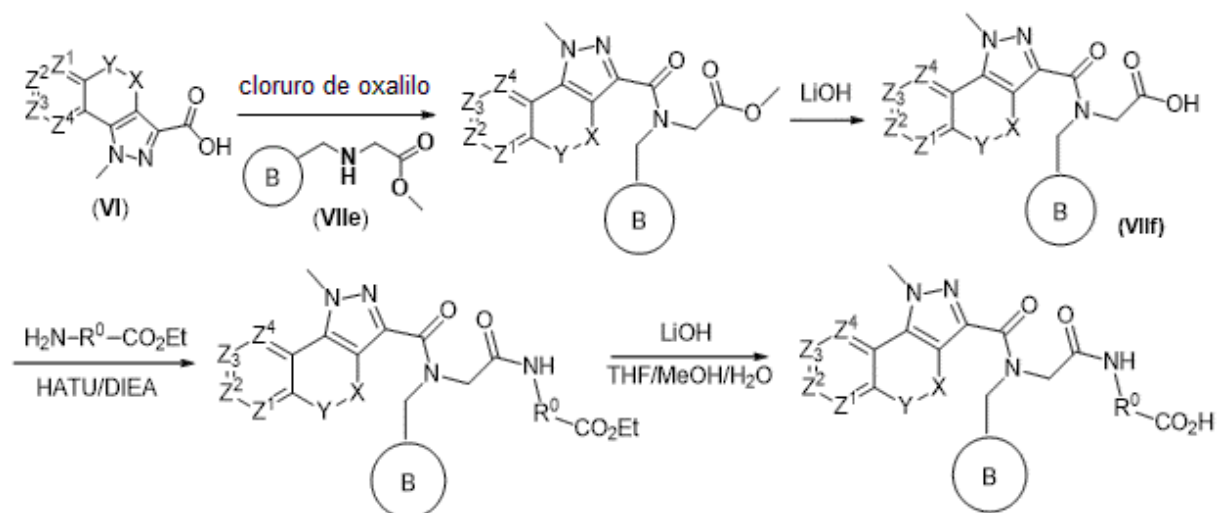
20



Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L^1 es metilo, L^2 es $^{*2}-(CH_2)_2O$, L^3 es $C(O)$ y R^0 es el Anillo A, pueden prepararse según el Esquema 4:

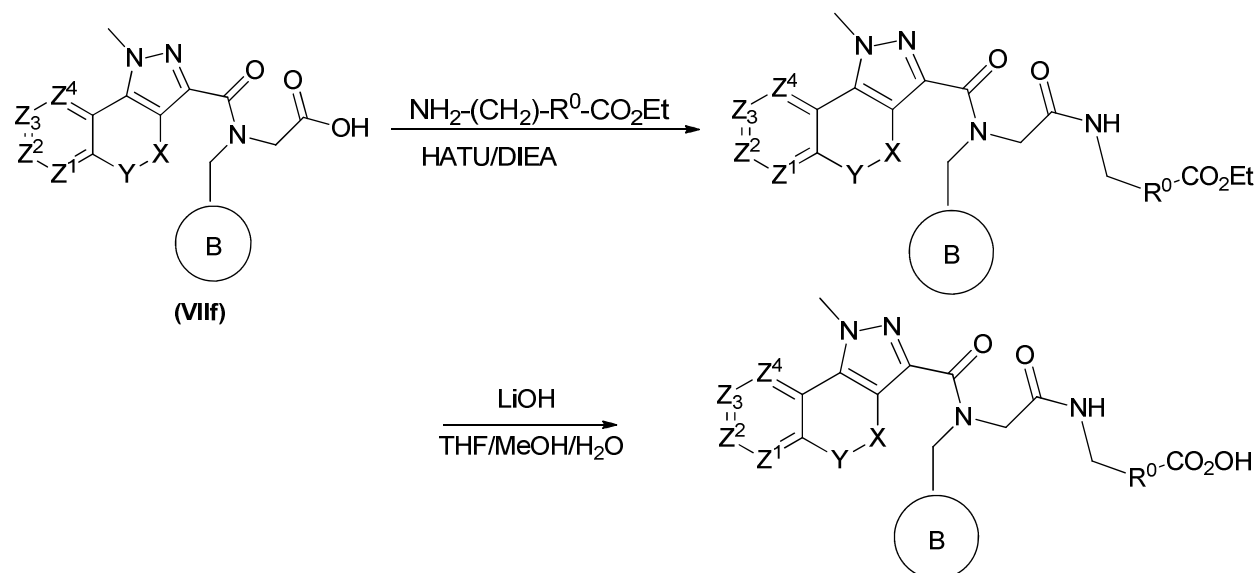


Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L^1 es metilo, L^2 es $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, L^3 es $C(O)$ y R^0 es el alquilo C_{1-6} pueden prepararse según el Esquema 5:



Esquema 5

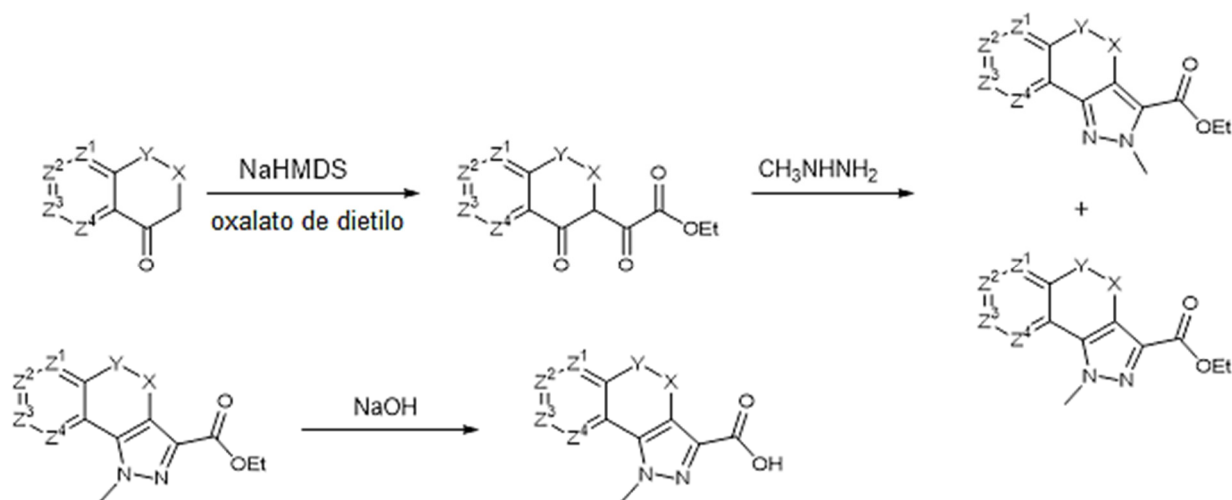
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde L¹ es metilo, L² es ^{*}2-(CH₂)-C(O)NH(CH₂), L³ es C(O) y R⁰ es Anillo A, pueden prepararse según el Esquema 6:



Esquema 6

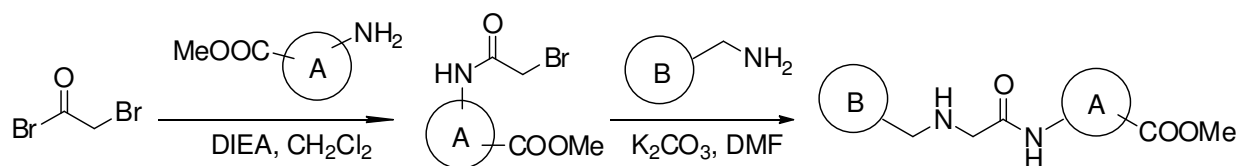
En cada uno de los anteriores Esquemas 1-6, X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, A y B se definen en cualquiera de las anteriores modalidades. Generalmente, el núcleo tricíclico (VI) se acopla a una cadena lateral de amida (VIIa, VIIb, VIIc, VIId o VIIe) con o sin el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado, tal como HATU; seguido de hidrólisis para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I).

En cada uno de los Esquemas anteriores 1-5, el núcleo tricíclico (VI) puede prepararse según el Esquema 7 en la que X, Y, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en las síntesis de 2-(6-cloro-4-oxocromano-3-il)-2-oxoacetato de etilo (I-1), 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (I-3) y ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (I-4), abajo.



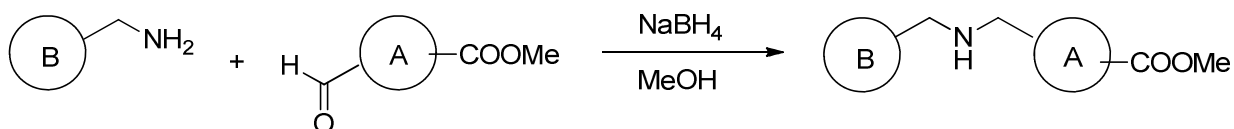
Esquema 7

En el anterior Esquema 1, la cadena lateral de amida (VIIa) puede prepararse según el Esquema 8, en donde A y B son como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 4-fluoro-3-(2-((3-fluorobencil)amino)acetamido)benzoato de metilo (I-16), abajo.



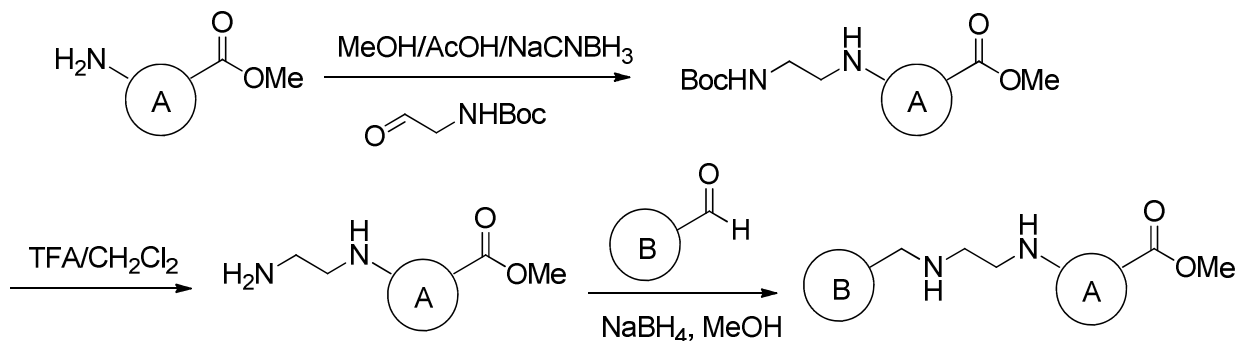
Esquema 8

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



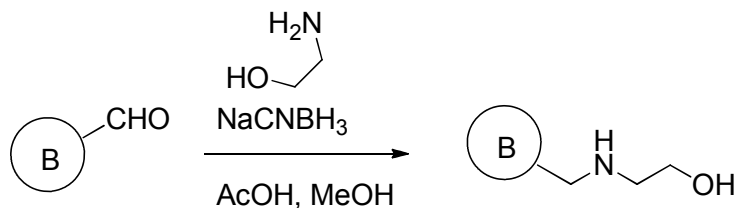
Esquema 9

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



Esquema 10

En el anterior Esquema 4, la cadena lateral de amida (VIId) puede prepararse según el Esquema 11, en donde B son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores. Las condiciones típicas se ejemplifican en la síntesis de 2 - ((2-fluorobencil) amino) etanol (I-72), abajo.



Esquema 11

Cada etapa de reacción se puede llevar a cabo de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una reacción puede llevarse en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o mezcla de los mismos. Una reacción también se puede realizar, si es

necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o calefacción, por ejemplo, en un rango de temperatura de aproximadamente- 30 ° C a aproximadamente 150 °C. En ejemplos concretos, una reacción se realiza en un rango de temperatura de aproximadamente 0° C a 100° C, y más concretamente, en un rango de temperatura desde temperatura ambiente hasta unos 80° C aproximadamente, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermedio cualquier etapa del proceso se utiliza como material de inicio y se realizan los restantes pasos del proceso, o en los cuales un material de inicio se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según el invento se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica. Intermedios y productos finales pueden recogerse y purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)- cristalización, y similares.

En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación indeseada en las reacciones. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática). Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, ver T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry," Cuarta Edición. Wiley-Interscience, 2006, y versiones subsiguientes de la misma).

Todos los pasos de proceso antes mencionados pueden realizarse bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, incluyendo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia o, comúnmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutrolizadores, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, ej., en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de

temperatura dentro - 100° C y 190° C aproximadamente, incluyendo, por ejemplo, desde - 80° C a 150° C aproximadamente, por ejemplo entre - 80 y - 60° C aproximadamente, a temperatura ambiente, desde - 20 a 40° C aproximadamente o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros. Las mezclas de isómeros obtenibles según el invento pueden separarse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, al particionar entre mezclas solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ej., cromatografía líquida de mediana presión sobre una columna de fase invertida, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activa.

Los solventes desde los cuales estos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyen aquellos específicamente mencionados o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior- alcanosatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilos, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N- metilpirrolidin- 2- ona, anhídridos de ácido carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas solventes también pueden utilizarse en tratamientos finales, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos de la presente invención son obtenidos ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados profarmacológicos de los mismos. Cuando ambos un grupo alcalino y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos del presente invento también pueden formar sales internas, ej., moléculas zwitteriónicas. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos. Como se utiliza en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o de adición alcalina de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tiene al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tal como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, ej., la sal de sodio de ácido 2-etilhexanóico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sales preferiblemente siendo utilizados. Las sales de adición ácida de los compuestos del presente invento son obtenidas en forma habitual, ej., al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, ej., un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, ej., mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hacia el punto isoelectrico, ej., con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones. Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreuro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mielato, misilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

10 Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

15 Ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

20 Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

25 Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

30 Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse a partir de L-arginina, tris (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), ácido adípico (adipato), ácido L-ascórbico (ascorbato), ácido cáprico (caprato), ácido sebáico (sebacato), ácido 1-hidroxi-2-naftoico (xinafoato), ácido L-glutámico (glutamato), ácido glutárico (glutarato), ácido trifenilacético (trifenatato) y ácido galactárico/ ácido múico (mucato).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor, una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como

5 hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales adecuadas

10 adicionales pueden encontrarse en, por ejemplo "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21th Ed. Pharmaceutical Press 2011; y en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use," de Stahl y Wermuth, 2^{da} Rev. Ed., Wiley-VCH 2011, y versiones posteriores del mismo).

La presente invención también proporciona pro- fármacos de los compuestos de la

15 presente invención que se convierten in vivo en los compuestos de la presente invención. Un pro- fármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas implicadas en la preparación y uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en la

20 técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehículos. (Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31- 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, California, 2001), y versiones posteriores de la misma). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, los cuales son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto

25 farmacológico activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y son convertidos en una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. Tanto la forma farmacológica activa como cualquier producto metabólico liberado deben tener toxicidad aceptablemente baja.

Profármacos vehículos son compuestos farmacológicos que contienen una fracción

30 transportadora, ej., que mejoran la captación y/o distribución localizada a un sitio o varios sitios de acción. Deseablemente para tal pro fármaco vehículo, la conexión entre la fracción farmacológica y la fracción transportadora es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier fracción transportadora liberada es

aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la fracción transportadora pretende mejorar la absorción, típicamente la liberación de la fracción transportadora debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporciona liberación lenta, ej., ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Profármacos vehículo pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, el aumento de especificidad al sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad puede aumentarse mediante esterificación de (a) grupo hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (ej., un ácido carboxílico que tiene al menos una fracción lipofílica), o (b) grupos ácidos carboxílicos con alcoholes lipofílicos (ej., un alcohol que tiene al menos una fracción lipofílica, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplo son, ej., ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define en la presente. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico precursor, por ejemplo, ésteres de alquilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo mono-o di-sustituidos, tales como ésteres de alquilo ω -(amino, mono-o di-alquilamino, carboxilo, alcóxicarbonilo), ésteres de alquilo α -(alcanoiloxilo, alcóxicarbonilo o di-aminocarbonilo), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden por esterazas in vivo liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989), y posteriores versiones de los mismos). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N- aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)), y en versiones posteriores del mismo. Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con

solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua. Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos del invento en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención al tratar con un agente reductor (ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (ej., acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 a 80°C.

EJEMPLOS

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

Todos los materiales de inicio, componentes fundamentales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben- Weyl Science of Síntesis Volumes 1-48, Georg Thieme Verlag, y versiones posteriores del mismo). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, típicamente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej.,

microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, los puntos de fusión se calcularon mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) utilizando calorímetros de barrido diferencial TA Q2000
5 TA Discovery a una tasa de barrido de 10°C/min. La precisión de la temperatura de la muestra medida generalmente está dentro de aproximadamente $\pm 1^\circ\text{C}$.

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

RMN. Los espectros de RMN se registraron en bien sea en un espectrómetro Bruker AVANCE-
10 400 operando a una frecuencia protónica de 400.13 MHz equipado con una crio sonda 5mm QNP ($^1\text{H}/\text{}^{13}\text{C}/\text{}^{19}\text{F}/\text{}^{31}\text{P}$); o un espectrómetro Bruker AVANCE-600 operando a una frecuencia de 600.13 MHz equipado con una crio sonda TCI Z-gradiente de 5 mm o una crio sonda TXI de 5-mm. A menos que se indique lo contrario, las muestras fueron adquiridas a una temperatura de 300° K, y los espectros fueron referenciados al pico solvente apropiado.

15 **Métodos LC-MS.** Los espectros de masas se adquirieron en sistemas LC-MS usando electro aspersion, métodos de ionización químicos y de impacto de electrones a partir de una variedad de instrumentos. Métodos típicos se describen a continuación.

Método 1:

Bomba de Gradiente Binario Waters Acquity; Detector PDA Waters Acquity. Auto
20 Muestreador Waters; Espectrometro de Masas Waters Quattro micro API con ESI y fuente de iones PCI; Columna UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1.7 μm 50x2.1 mm ; Fase Móvil: (A) H_2O + 0.025% TFA y (B) Acetonitrilo + 0.025% TFA. Gradiente: 0.4mL/min, rampa inicial 15% B a 95% B durante 3.0 minutos, luego, sostener hasta 4.0 minutos, retornar a 15% B a 4.1 mins hasta el final de la corrida, luego se equilibró la columna durante 2.0 minutos. Barrido MS:
25 de 100 a 1000 unidades de masa atómica en 0.5 segundos por canal; Detector de Arreglo de Diodos: 200 nm y 400 nm.

Método 2:

Bomba de Gradiente Binario Waters Acquity; Detector PDA Waters Acquity. Auto
Muestreador Waters; Espectrometro de Masas Waters Quattro micro API con ESI y fuente de
30 iones PCI; Columna UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1.7 μm 50x2.1 mm; Fase Móvil: (A) H_2O + 0.025%TFA y (B) Acetonitrilo + 0.025% TFA. Gradiente: 0.4mL/min, rampa inicial 20% B a 90% B durante 2.0 minutos, luego, sostener hasta 4.0 minutos, retornar a 20% B a 4.1 mins

hasta el final de la corrida, luego se equilibró la columna durante 2.0 mins. Barrido MS: de 100 a 1000 unidades de masa atómica en 0.5 segundos por canal; Detector de Arreglo de Diodos: 200 nm y 400 nm.

Método 3:

5 Sistema Agilent 1200sl/ 6140; Columna UPLC: Waters Acquity; HSS T3; C18 1.8um 50x2.0 mm; Fase Móvil: (A) H₂O + 0.05% TFA y (B) Acetonitrilo + 0.035%TFA. Gradiente: 0.9mL/min, 10% B inicial rampa a 100 % B durante 1.95 minutos, luego retornar a 10% B en 2.00 mins hasta el final de la corrida. Barrido MS: de 100 a 1000 unidades de masa atómica en 0.5 segundos por canal; Detector de Arreglo de Diodos: 190 nm y 400 nm; Temperatura del tubo de conducción: 50 °C y flujo de gas de N₂:40 Psi para el detector ELSD.

Método 4:

Sistema Agilent 1100sl/ 1946; Columna UPLC: Waters Atlantis; C18 1.8 um 50x2.0 mm; Fase Móvil: (A) H₂O + 0.05% TFA y (B) Acetonitrilo + 0.035% TFA. Gradiente: 1,0.9mL/min, 10% B inicial rampa a 90 % B durante 3.00 minutos, luego retornar a 10% B en 3.5 mins hasta el final de la corrida. Barrido MS: de 100 a 1000 unidades de masa atómica en 0.5 segundos por canal; Detector de Arreglo de Diodos: 190 nm y 400 nm; Temperatura del tubo de conducción: 50 °C y flujo de gas de N₂:40 Psi para el detector ELSD.

Método Analítico WATERS ZQ SHIMADZU LEAP CTC, ZORBAX SB-C8

30*4.6mm,3.5um, UV1:220 nm, UV 2:254 nm, A:H₂O(0.03%TFA), B:CH₃CN(0.05%TFA), Flujo: 2.000 (ml/min), Tiempo/%B: 0/5, 1.90/95, 2.30/95, 2.31/5, 2.50/5.

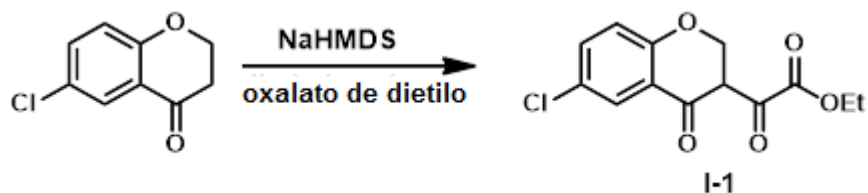
Abreviaturas

BOC	Carboxilo de butilo terciario
br	amplio
d	doblete
25 dd	doblete de dobletes
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIEA	dietilisopropilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
30 ESI	ionización por electroatomización
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil uronio
hr(s)	horas(s)

	HPLC	cromatografía líquido de alta presión
	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
5	m	multiplete
	mg	miligramo
	min(s)	minutos(s)
	ml	mililitro
	mmol	milimol
10	m/z	relación masa a carga
	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NMM	N-metilmorfolina
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PPh ₃	trifenilfosfina
15	r.t.	tiempo de retención
	s	singulete
	t	tripleta
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
20	TRIS	(2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanediol)
	Tris·HCl	hidrocloruro de aminotris(hidroximetil)metano

Intermedios

2- (6-cloro-4-oxocromano-3-il) -2-oxoacetato de etilo (I-1)

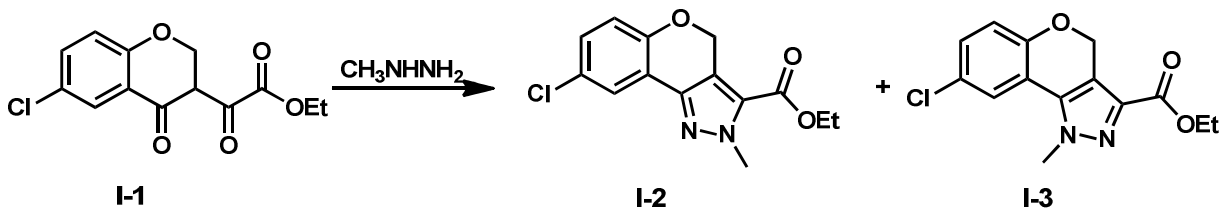


25

Una solución 6-cloro-2,3-dihidrocromen-4-ona (109 mmol) en THF se trató con una solución de NaHMDS (60 ml, 120 mmol, 1.1 eq., 2M en THF) en THF a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se añadió por goteo oxalato de dietilo (22 ml, 163 mmol, 1.5 eq.) a -78 °C y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

Posteriormente, la reacción se inactivó con HCl 1 N hasta que el valor pH se ajustó a 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 x 3 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar **I-1** como un sólido amarillo, MS (*m/z*): 283 (M+H)⁺.

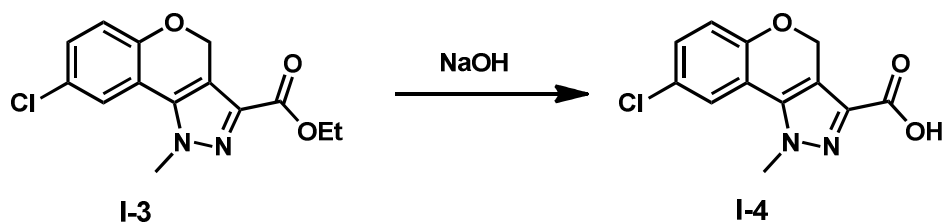
5 **8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (I-3)**



A una solución caliente de **I-1** (109 mmol) en etanol se añadió 1-metilhidrazina (109 mmol,) y la solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después el solvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 95: 5) para proporcionar **I-2** y el producto deseado **I-3** como un sólido amarillo. ¹H-NMR: (300MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). MS (*m/z*): 293 (M+H)⁺.

10

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



15

A una solución de **I-3** (44 mmol) en 100 ml de THF / agua (4: 1) se añadió NaOH (89 mmol, 2 eq) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 8 hrs. Posteriormente el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con metanol y el sólido se trató con 100 ml de HCl 1 N. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó completamente con metanol y se secó a vacío para dar **I-4** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 13.05 (brs, 1H), 7.72(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.19 (s, 3H). MS (*m/z*): 265 (M+H)⁺.

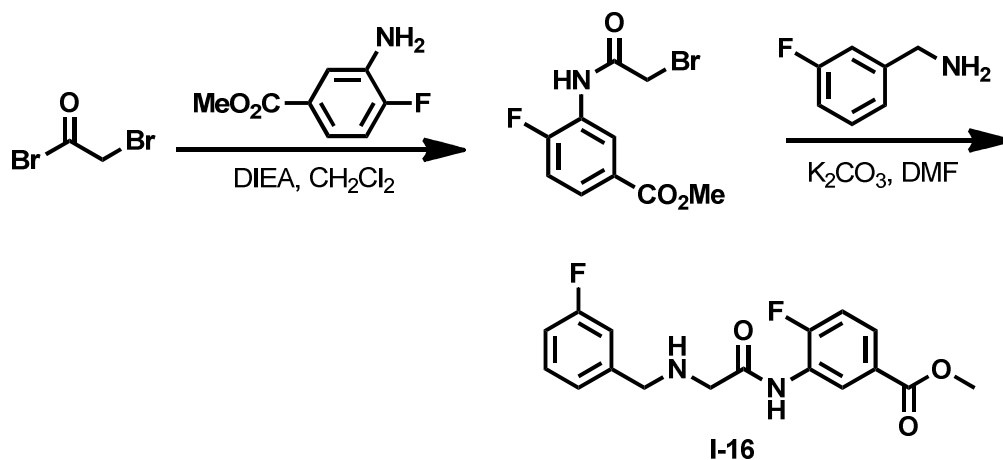
20

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-5		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.57 (dd, J = 3.0, 9.3 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.18 (s, 3H).
I-6		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.82 (dd, J = 8.8, 11.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.2, 11.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-7		Comercial
I-8		MS (m/z): 245 ($M+H$) $^+$
I-9		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-10		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.81 – 7.73 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-11		MS (m/z): 245 ($M+H$) $^+$
I-12		^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.47 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 11.0, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-13		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.69 (s, 1H), 7.06 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
I-14		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.51 (d, J = 2.4, 1H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
I-15		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 2.3, 10.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.10 (s, 3H).

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

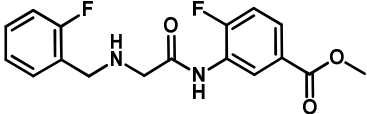
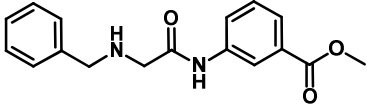
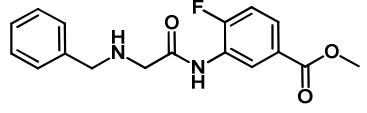
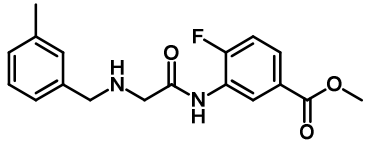


Se añadió bromuro de bromoacetilo (1.1 ml, 12.5 mmol) por goteo a una mezcla de 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (10.9 mmol) y diisopropiletilamina (2.8 ml, 16.4 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron (aspirador) para proporcionar un líquido de color marrón oscuro. LCMS mostró que la amida era el componente principal y la anilina era un componente menor. La mezcla se disolvió en DMF (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (12.3 mmol). A la mezcla se añadió

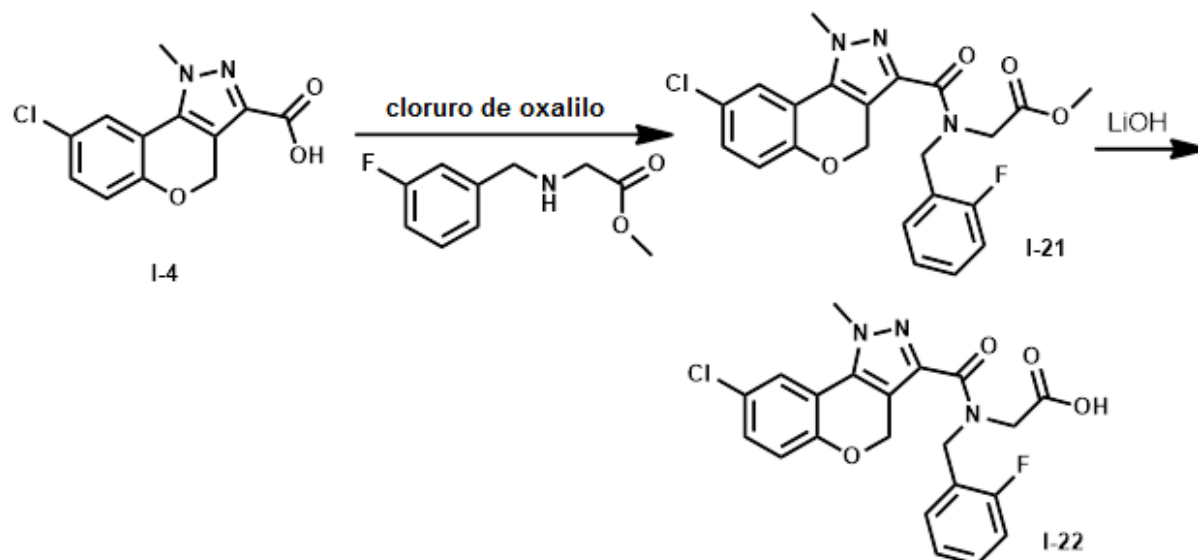
3-fluorobencilamina (10.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La reacción se diluyó con agua (300 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo crudo se purificó mediante

- 5 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-60 acetato de etilo / hexanos) para proporcionar **I-16**.
¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.80 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.25 (app dt, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-17		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.70 (br s, 1H), 9.02 (dd, <i>J</i> = 2.2, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (ddd, <i>J</i> = 2.2, 5.1, 8.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 3H), 3.93 – 3.88 (m, 5H), 3.47 (s, 2H).
I-18		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.41 (s, 1H), 8.05 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (ddd, <i>J</i> = 1.0, 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 7H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.47 (s, 2H). MS (<i>m/z</i>): 299.1 (M+H) ⁺
I-19		MS (<i>m/z</i>): 317.1 (M+H) ⁺
I-20		MS (<i>m/z</i>): 331.1 (M+H) ⁺

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



Paso 1

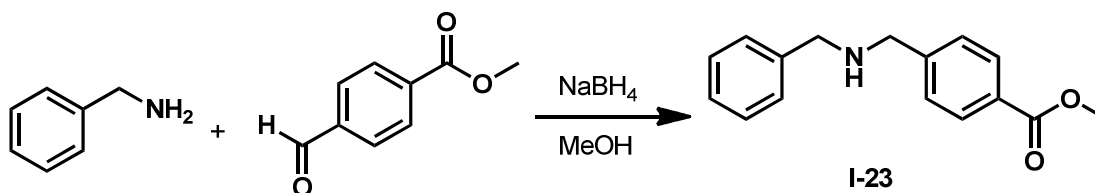
- 5 A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió por goteo una cantidad catalítica de DMF (25 μ L) y cloruro de oxalilo (0.78 ml, 8.9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. El solvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para eliminar el cloruro de oxalilo completamente). El
- 10 residuo obtenido se disolvió con CH₂Cl₂ (10 ml) y luego se añadió por goteo a una solución de 2 - ((3-fluorobencil) amino) acetato de metilo (1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en presencia de DIEA (0.56 ml, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se cargó 50 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera
- 15 sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (0-60% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acetato de metilo (**I-21**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.57 –
- 20 4.12 (m, 9H), 3.77 – 3.74 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 444.1 (M+H)⁺.

Paso 2

2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno)([4,3-c] pirazol-3-carboxamida)acetato de metilo (**I-21**) (1.62 mmol) se disolvió en THF / MeOH / H₂O (3: 2: 1, 10 ml) y seguido de la adición de LiOH monohidrato (0.408 g, 9.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 2.0. El sólido se recolectó y se secó para proporcionar ácido 2 (8-cloro-N-(2-fluorobencil) - 1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acético (**I-22**).

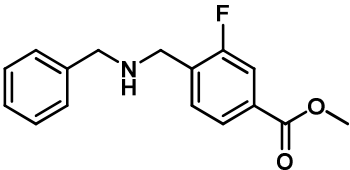
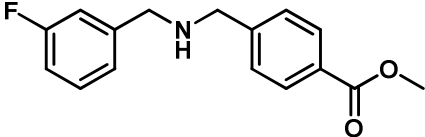
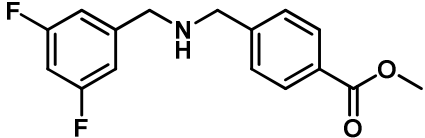
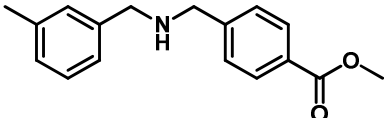
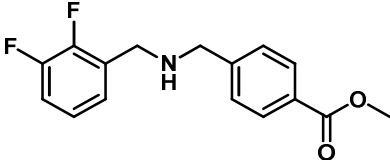
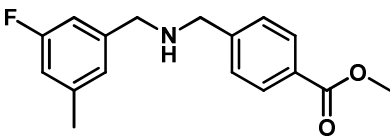
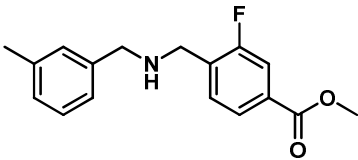
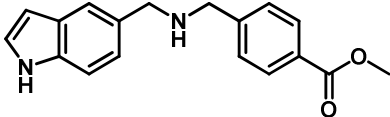
¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.41 – 4.10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) 430.0 (M+H)⁺.

10 4 - ((bencilamino) metil)benzoato de metilo (**I-23**)



se disolvió bencil amina (8.65 ml, 79 mmol) (Aldrich) y 4-formilbenzoato de metilo (79 mmol) (Aldrich) en metanol (volumen: 350 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, dando como resultado un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (158 mmol) (Aldrich) en porciones en el transcurso de 15 min. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y la reacción se inactivó lentamente con agua (15 ml, 833 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 15 min. Después de la eliminación del solvente (aspirador), la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). El material crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cargado puro con enjuague de DCM, 0-40% DCM / (MeOH al 10% en DCM)) para proporcionar **I-23**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (bs, 2H), 7.95-7.96 (m, 2H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

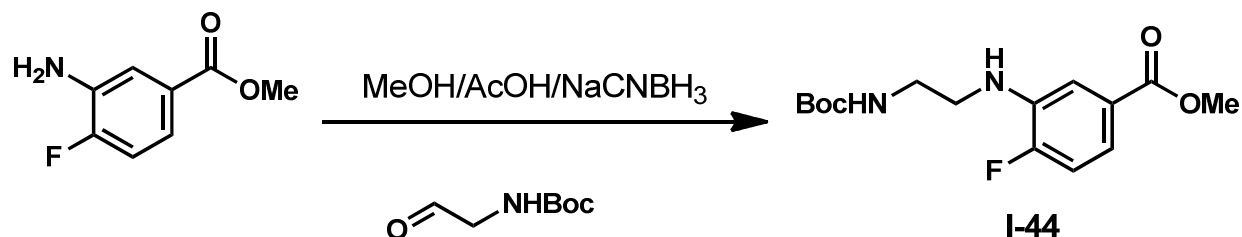
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-23** usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-24		MS (m/z): 274.2 ($M+H$) ⁺ ; r.t. = 1.281
I-25		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.42 (br s, 1H, NH), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). MS (m/z): 274.1 ($M+H$) ⁺ ; r.t. = 1.38.
I-26		MS (m/z): 292.1 ($M+H$) ⁺
I-27		MS (m/z): 270.1 ($M+H$) ⁺
I-28		MS (m/z): 292.1 ($M+H$) ⁺
I-29		MS (m/z): 288.1 ($M+H$) ⁺
I-30		MS (m/z): 288.1 ($M+H$) ⁺
I-31		MS (m/z): 295.2 ($M+H$) ⁺ ; r.t. = 1.133

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-32		MS (<i>m/z</i>): 275.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.147
I-33		MS (<i>m/z</i>): 275.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.151
I-34		MS (<i>m/z</i>): 291.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.304
I-35		MS (<i>m/z</i>): 292.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.088
I-36		MS (<i>m/z</i>): 274.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.081
I-37		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 4H), 3.25 (s, 1H).
I-38		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.76 (br s, 1H, NH), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (app q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 274.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 0.239.
I-39		¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 7.99 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H),

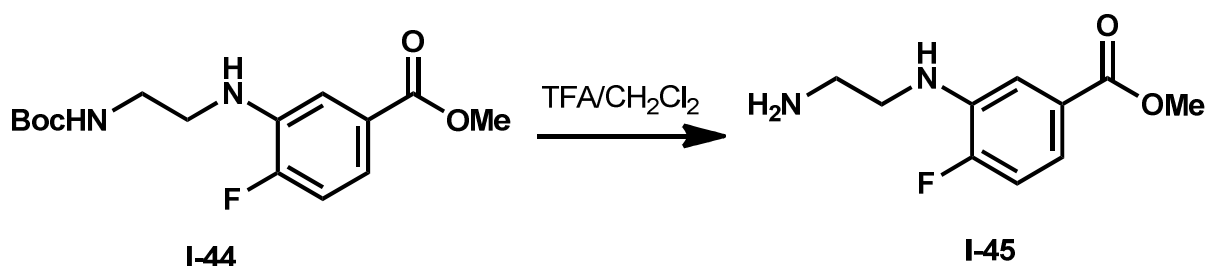
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
		3.91 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.42.
I-40		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.52 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 3.91 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.52.
I-41		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.80-7.55 (m, 5H), 7.33-7.26 (m, 2H), 4.20 (br s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.22.
I-42		¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 9.22 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 275.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.02.
I-43		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.42 (s, 1H), 8.00 (app q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 289.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.372.

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



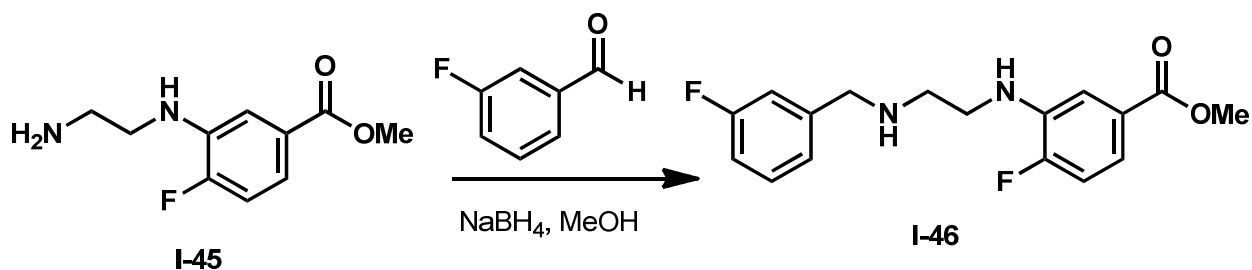
Se disolvió 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (8.4 mmol) y (2-oxoetil) carbamato de terc-butilo (12.6 mmol) en MeOH (100 ml) y AcOH (10 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con NaCNBH₃ (16.6 mmol) y se agitó durante 2 hrs. Después de la eliminación del solvente (aspiradora), la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (saturado., 1x). La fase acuosa se lavó con EtOAc (1x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). El producto (I-44) fue llevado crudo al siguiente paso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.8 Hz, 11.1, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). MS (*m/z*): 313,1 (M+H)⁺.

3 - ((2-aminoetil) amino) -4-fluorobenzoato de metilo (I-45)



Se disolvió 3 - ((2 - ((terc-butoxicarbonil) amino) etil) amino) -4-fluorobenzoato de metilo (1.57 g) en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El solvente se eliminó azeotrópicamente con diclorometano y el sólido de color crema (I-45) se usó directamente para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.78 (s, 3H), 7.24 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 – 3.22 (m, 5H), 3.04 (s, 2H). MS (*m/z*): 213.1 (M+H)⁺.

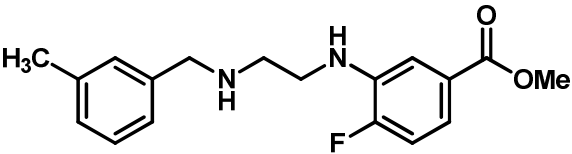
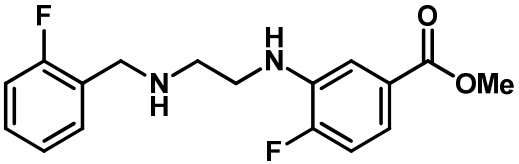
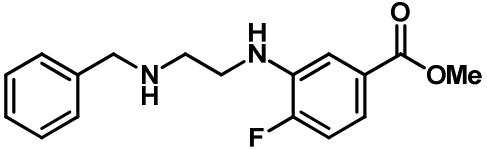
4-fluoro-3 - ((2 - ((3-fluorobencil) amino) etil) amino) benzoato de metilo (I-46)



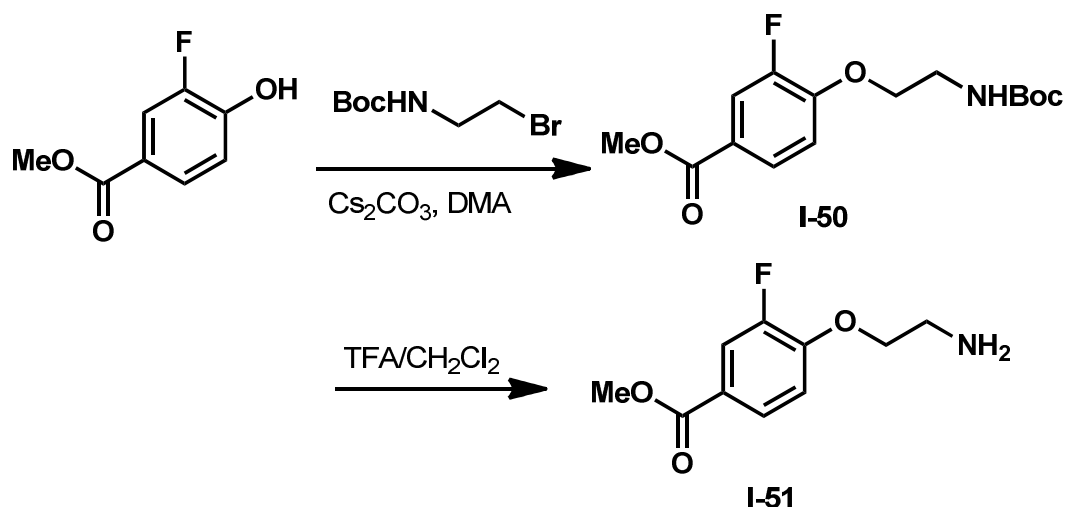
Una mezcla de 3 - ((2-aminoetil) amino) -4-fluorobenzoato de metilo (5.0 mmol), bicarbonato de sodio (5.0 mmol) y metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3-fluoro-benzaldehído (5.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (7.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. LCMS mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice 5-40% acetato de etilo / hexanos) para proporcionar **(I-46)** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.33 (td, $J = 6.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.20 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS (m/z): 321,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

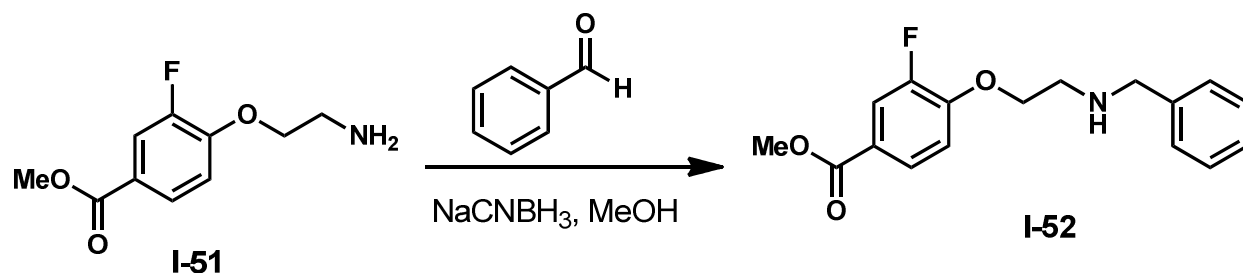
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-47		MS (m/z): 317.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1.274
I-48		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (1H, td, $J = 1.1, 7.4$ Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 5H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H).
I-49		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.88 (br s, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.22 (m, 3H), 5.02 (br s, 1H), 4.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.12 (br s, 2H). MS (m/z): 303.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1.71.

4 - (2-aminoetoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (I-51)



A una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (17 mmol), carbonato de cesio (25 mmol) y DMF (30 ml) se añadió (2-bromoetil) carbamato de terc-butilo (20 mmol). La suspensión resultante se agitó a 60 ° durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío. La torta del filtro se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar **I-50** puro. Se absorbió **I-50** (17 mmol) en diclorometano (12 ml) y se trató con TFA (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se concentró a sequedad. El material crudo se absorbió en diclorometano y se agitó con bicarbonato de sodio sólido durante 8 horas para eliminar cualquier TFA residual. La mezcla se filtró y el filtrado se secó para proporcionar **I-51** como un aceite claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.6, 11.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H).

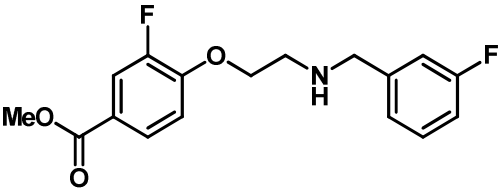
4 - (2-(bencilamino)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**I-52**)



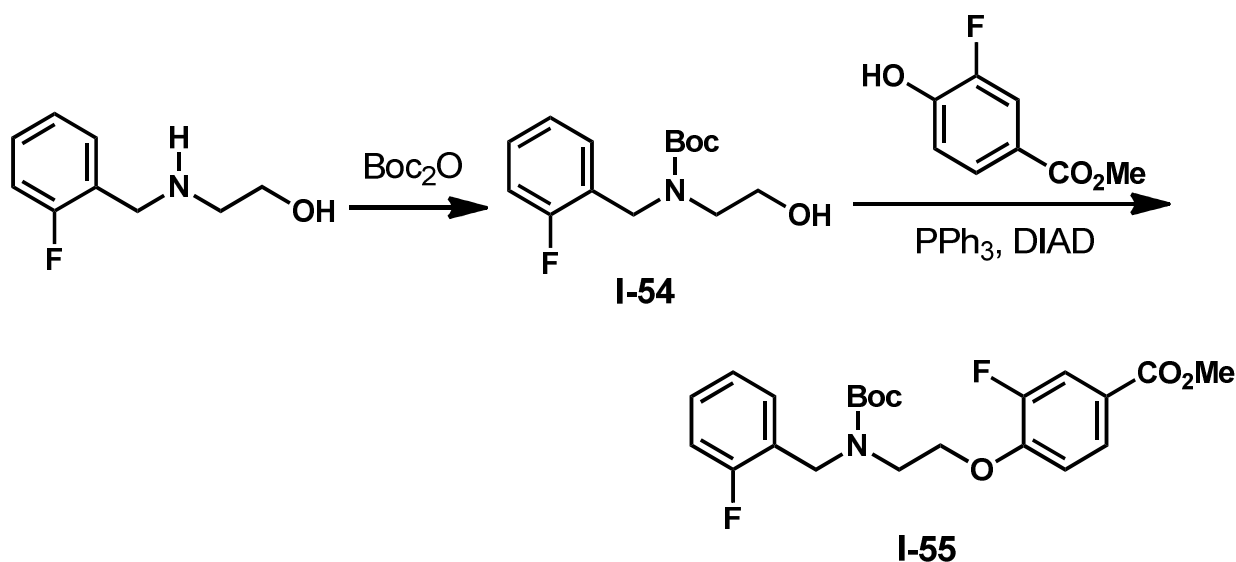
Una mezcla de 4-(2 aminoetoxi) 3-fluorobenzoato de metilo (**I-51**) (1.4 mmol) y bicarbonato de sodio (1.4 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (1.0 ml) y aldehído y la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 hrs. Se añadió en tres porciones NaCNBH_3 (2.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar **I-52**. No fue necesaria purificación adicional. MS (m/z): 304,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-52** usando los reactivos apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-53		MS (m/z): 322.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ ; r.t.=1.31

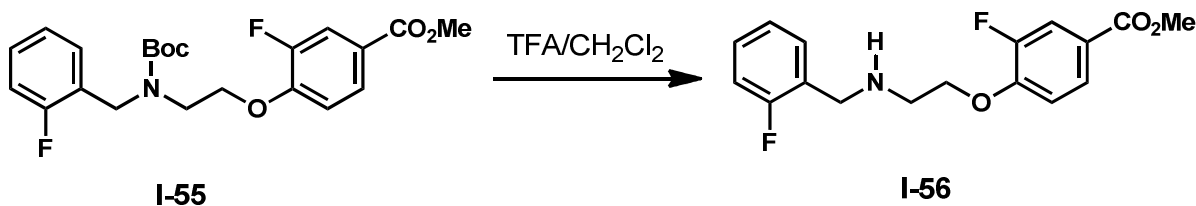
4 (2 - ((*tert*-butoxicarbonil) (2-fluorobencil) amino) etoxi) -3-fluorobenzoato de metilo (**I-55**)



Dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,0 mmol) se añadió a una mezcla de 2 - ((2-fluorobencil)amino)etanol (3.0 mmol) en diclorometano (25 ml) y NaOH (1 M en H_2O , 9.6 ml, 9.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se diluyó con H_2O (50 ml) y diclorometano (25 ml). Tras la separación de las capas, la fase acuosa

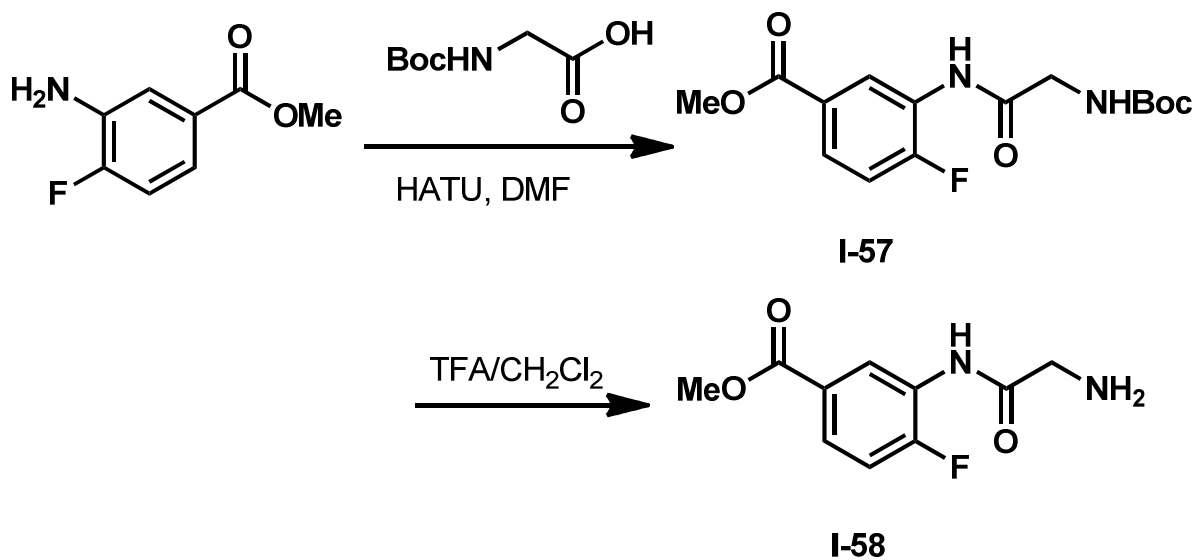
se lavó con diclorometano (2x, 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (1x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron (aspiradora). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-60% EtOAc / hexanos) para proporcionar **I-54** como un aceite. Se añadió por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (0.41 ml, 2.1 mmol) a una mezcla de **I-54** (1.0 mmol), 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (2.0 mmol) y PPh₃ (2.0 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente por su propia cuenta y se agitó durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y H₂O (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con Et₂O (2x, 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y después se concentraron (aspiradora). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-25% EtOAc / hexanos) para proporcionar una mezcla no separable de **I-55** y 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (100 ml) y después se lavó con NaOH (x2, 1 M, 25 ml) para eliminar 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo a partir de la mezcla. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró (aspiradora) para proporcionar **I-55**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 9H).

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



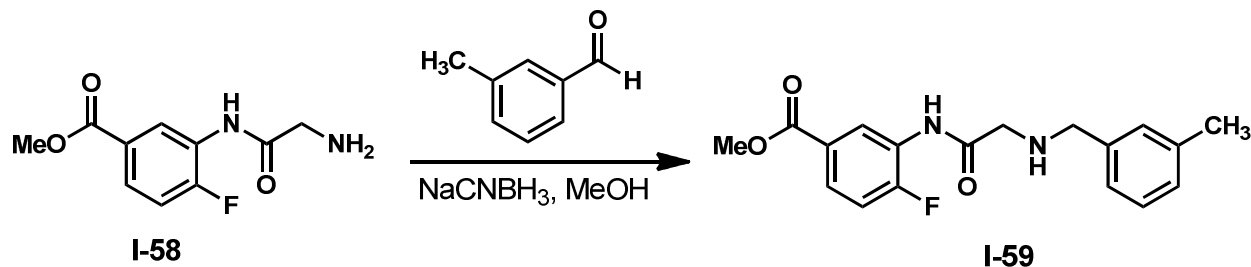
Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de **I-55** (0.9 mmol) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró (aspiradora), se diluyó con MeOH y se neutralizó haciendo pasar la mezcla a través de cartuchos unidos a polímero de SPE-carbonato (6 cartuchos, unidades de 100 mg cada una). El solvente se separó (aspirador) para proporcionar **I-56**. MS (*m/z*): 322.1 (M+H)⁺; r.t. = 0.981.

3 - (2-aminoacetamida)-4-fluorobenzoato de metilo (I-58)



Se añadió HATU (8.2 mmol) a una mezcla de N-Boc glicina (6.8 mmol), 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (6.2 mmol), diisopropiletilamina (3.6 ml, 20.5 mmol) y DMF (15 ml). La
 5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. No fue necesaria purificación adicional. La amida cruda (**I-57**) (9.2 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. LCMS mostró
 10 que la reacción se completó. La reacción se concentró a sequedad y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **I-58**. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.71 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). MS (m/z): 227,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

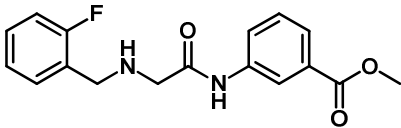
4-fluoro-3-(2 - ((3-metilbencil)amino) acetamido) benzoato de metilo (I-59)



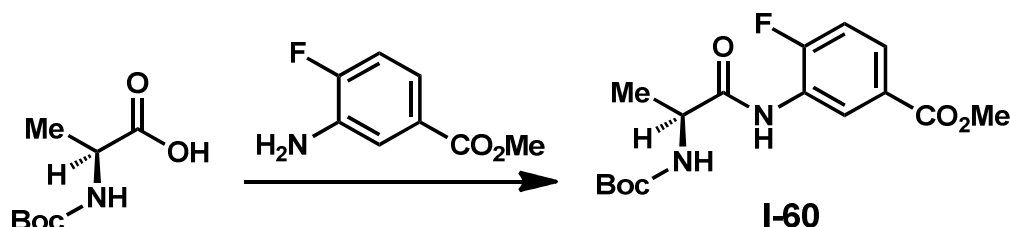
Una mezcla de 3-(2 aminoacetamida) -4-fluorobenzoato de metilo (**I-58**) (1.5 mmol) y bicarbonato de sodio (1.5 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (1.0 ml) y 3-metilbenzaldehído y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió en tres porciones NaCNBH_3 (2.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **I-59**. MS (m/z): 331.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); r.t. = 1.51.

- 5 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de **I-59** usando los reactivos apropiados.

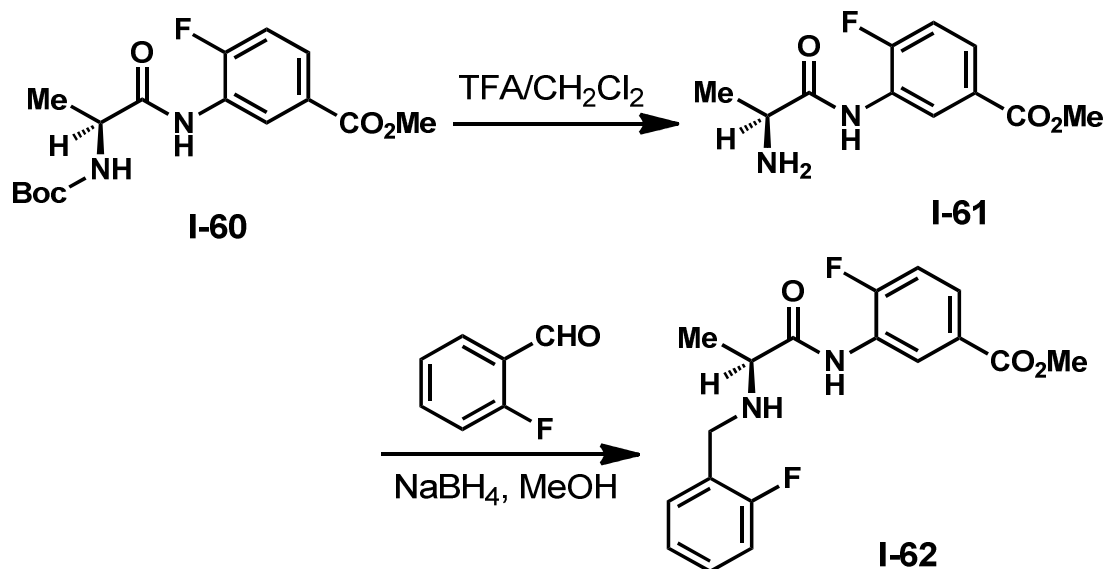
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-59A		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.41-4.38 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 2H).

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



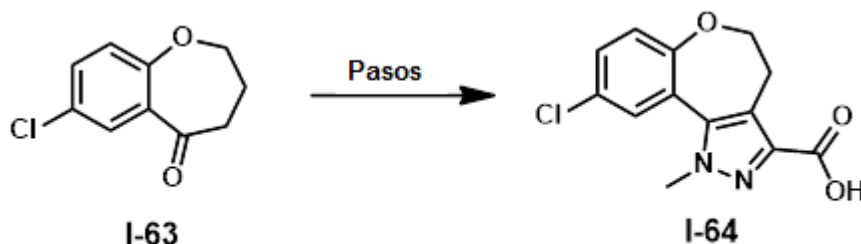
- Se añadió cloroformiato de iso-butilo (5.3 mmol) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (5.0 mmol) y N-metilmorfolina (5.3 mmol) en THF (25 ml) a 0° C. Después de agitar durante 30 min, se añadió 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (5.3 mmol) como un sólido y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la eliminación del solvente (aspiradora), el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 (saturado, 50 ml), HCl (0.1 M en H_2O , 50 ml) y salmuera (50 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron (aspiradora). El material crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-40% / hexanos) para proporcionar **I-60**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 12H).

4-fluoro-3-(2 - ((2-fluorobencil) amino)propanamida) benzoato de metilo (I-62)



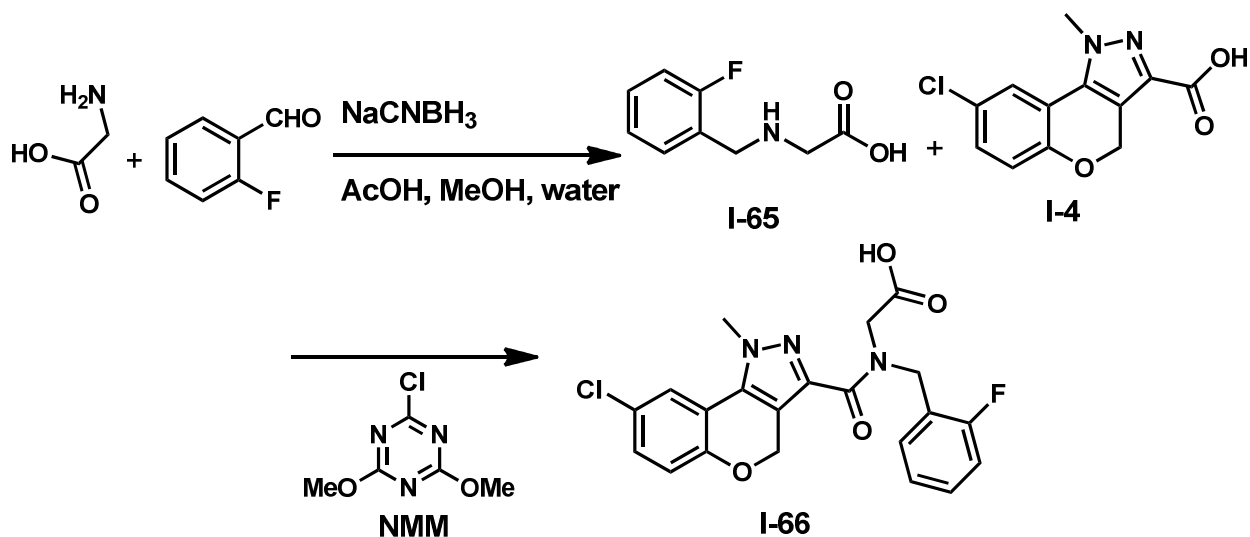
Se añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml) a una solución de **I-60** (0.9 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se retiró el disolvente (aspiradora) y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ (saturado, 25 ml). La fase acuosa se lavó con diclorometano (2x, 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron (aspiradora) para proporcionar 190 mg de **I-61** como un aceite. Se añadió 2-Fluorobenzaldehído (94 mg, 0.8 mmol) a una solución de **I-61** (0.8 mmol) en MeOH (9 ml) y AcOH (1 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con NaBH₄ (1.6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Después de eliminar el solvente (aspiradora), la mezcla se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ (saturado, 25 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2x, 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron (aspiradora). El material se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-60% / hexanos) para proporcionar **I-62**. MS (*m/z*): 349.2 (M+H)⁺; r.t. = 1.097.

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



El intermedio **I-64** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto intermedio **I-4**, comenzando con 3,4-dihidrobenc[*b*]oxepin-5-(2H)-ona (**I-63**, disponible comercialmente). ¹H RMN (400MHz, DMSO): ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.77 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS (*m/z*): 279.0 / 281.0 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. = 1.302.

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



Paso 1

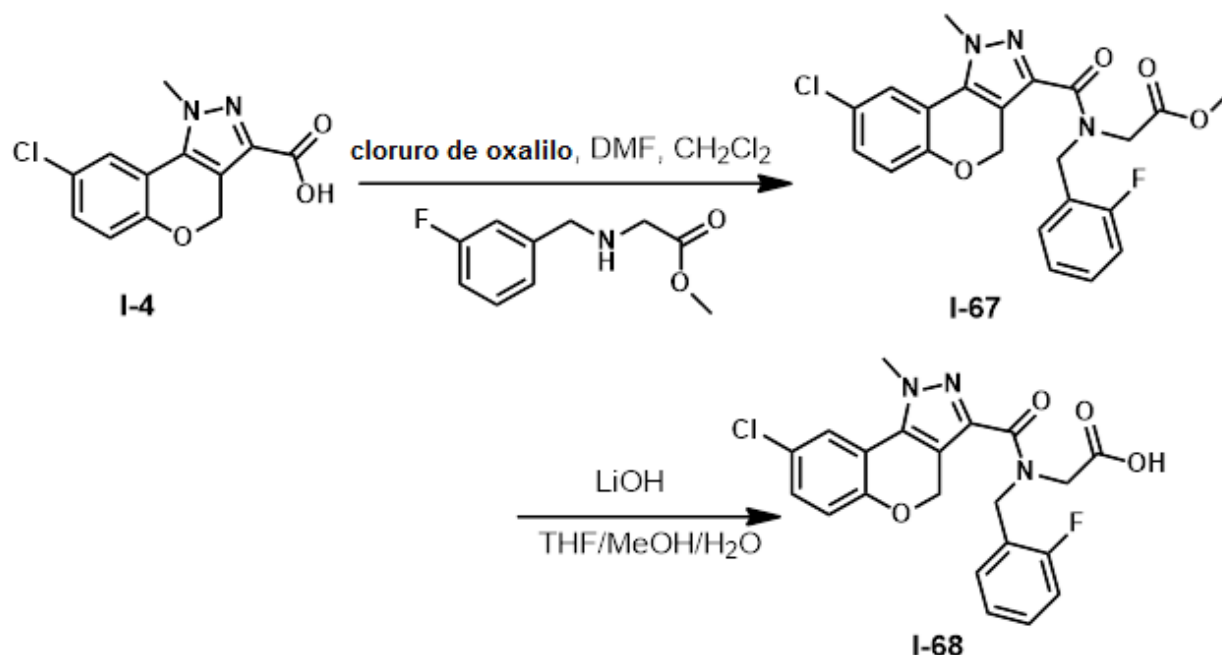
A un recipiente de reacción de 20 ml se añadió reactivos en el siguiente orden: glicina (10 mmol), AcOH (2 ml), MeOH (12 ml), agua (2 ml). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-fluorobenzaldehído (5.0 mmol). Después de 20 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (3.0 mmol). La reacción se agitó 10 minutos, en cuyo momento se añadió una porción adicional de cianoborohidruro de sodio (3.0 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, se filtró y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa modificada por ácido acético (0.05%) (10 a 50%, agua-ACN) y, posteriormente, se recrystalizó

de MeOH / agua 1: 5 (2 ml) para proporcionar ácido 2 - ((2-fluorobencil) amino) acético (**I-65**) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (app q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.92 (s, 2H). MS (*m/z*): 184,1 (M+H)⁺.

Paso 2

5 A un recipiente de reacción de 100 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: Ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-*c*] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1.5 mmol), THF (15 ml), y N-metil morfolina (NMM) (1 ml, 6.9 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (6 mmol) y esta solución se agitó 40 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente
10 con agitación rápida para asegurar que todos los sólidos se mezclaran bien. Luego se añadió ácido 2 - ((2-fluorobencil) amino) acético (**I-65**) (2.3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa modificada por ácido acético (0.05%) (30 a 80%, agua / ACN) y, posteriormente, se recrystalizó por MeOH / agua 1: 1 (20 ml) para proporcionar un polvo blanco
15 (**I-66**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.05 (br s, 1H), 7.39 (app t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.44-5.40 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (*m/z*): 430.1 / 432.1 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

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



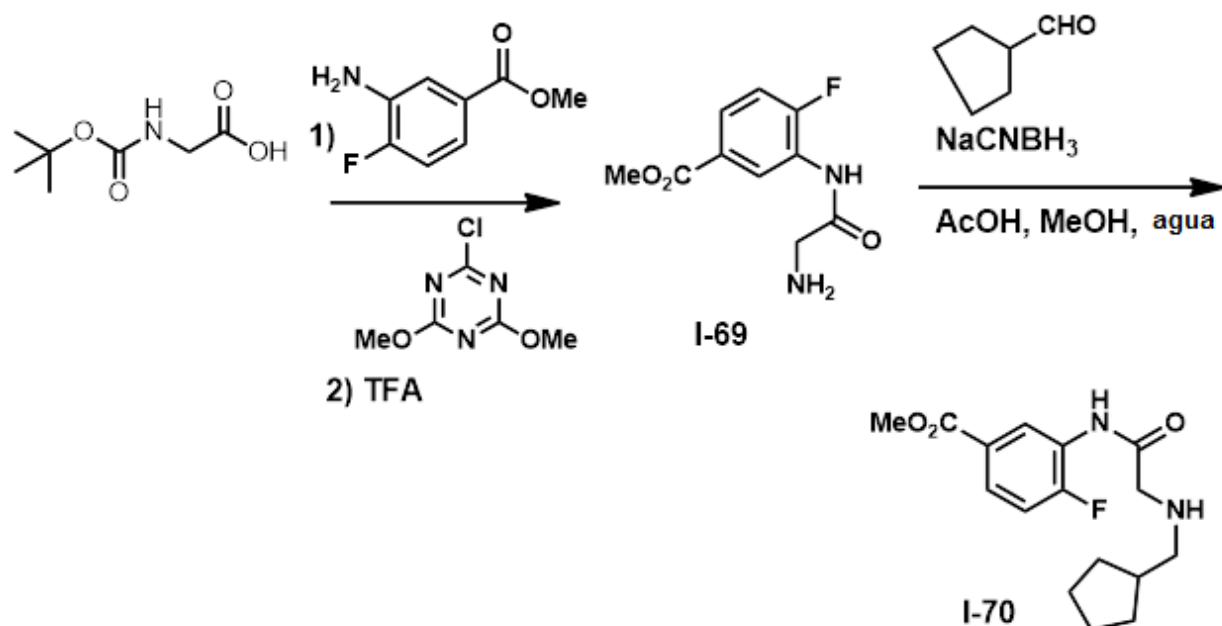
Paso 1

A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió por goteo una cantidad catalítica de DMF (25 uL) y cloruro de oxalilo (0.78 ml, 8.9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. El solvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para eliminar el cloruro de oxalilo completamente). El residuo obtenido se disolvió con CH₂Cl₂ (10 ml) y luego se añadió por goteo a una solución de 2 - ((3-fluorobencil) amino) acetato de metilo (1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en presencia de DIEA (0.56 ml, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se cargó 50 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-60% en hexanos) para proporcionar 2 (8-cloro-N - (2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acetato de metilo (**I-67**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.57 – 4.12 (m, 9H), 3.77 – 3.74 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 444,1 (M+H)⁺.

Paso 2

Se disolvió 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c] pirazol-3-carboxamida) acetato de metilo (**I-67**) (1.6 mmol) en THF / MeOH / H₂O (3: 2: 1, 10 ml) y seguido de la adición de monohidrato LiOH (0.408 g, 9.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 2.0. El sólido se recolectó y se secó para proporcionar ácido 2 (8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamida)acético (**I-68**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.41 – 4.10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 430,0 (M+H)⁺.

3-((2 - ((ciclopentilmetil) amino)acetamida) -4-fluorobenzoato de metilo (**I-70**)



Paso 1

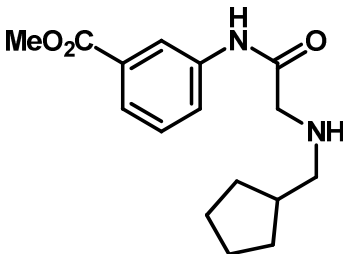
A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: N-(terc-butoxicarbonil)glicina (1.0 mmol), THF (4.0 ml), morfolina de N-metilo (aproximadamente 0.2 ml, 2.0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1.0 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente para asegurar que todos los sólidos fueran bien agitados. Luego 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo se añadió (1.3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y luego a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó al vertir en agua (fuertemente agitada, 25 ml). Un sólido blanco se recolectó y se trató con diclorometano (5 ml)

y TFA (5 ml), y se calentó a 34 °C durante aproximadamente 1 h hasta que la eliminación del grupo Boc se completó (según monitoreo de LCMS). El material se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía de fase inversa (10 a 40% de agua / ACN) para dar **I-69**. Luego las fracciones deseadas se pasaron a través de cartuchos de base libre de intercambio iónico unidos a polímero para la eliminación de cualquier TFA residual (utilizando el producto StratoSpheres, SPE PL HCO₃ MP SPE 0.9 mmol de carga nominal x 2 unidades). El eluyente de movilización fue MeOH (10 ml de volumen de purga total). ¹H RMN NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.71 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). MS (*m/z*): 227,1 (M+H)⁺.

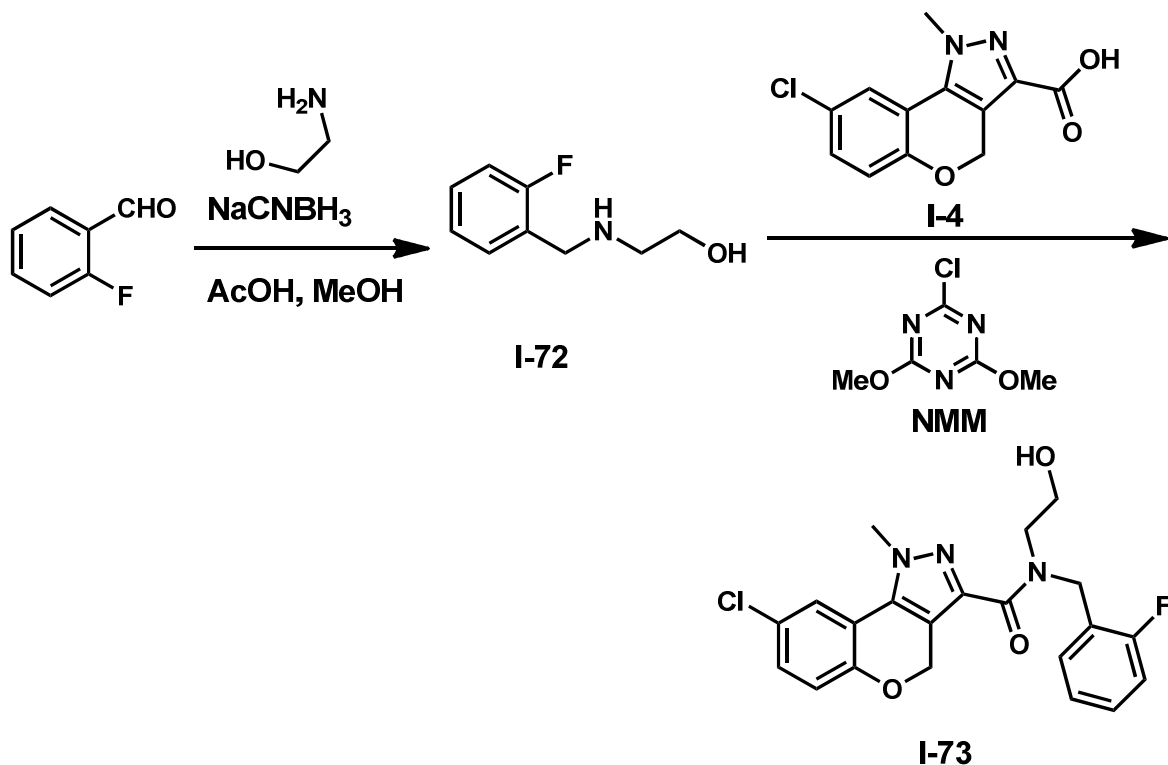
10 **Paso 2**

A un recipiente de reacción de 20 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: 3-(2-aminoacetamido) -4-fluorobenzoato de metilo (**I-69**) (0.63 mmol), AcOH (1 ml), MeOH (4 ml) y ciclopentanocarbaldehído (1 mmol). Después de 30 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.80 mmol). La reacción se agitó 10 minutos, en cuyo momento se añadió una porción adicional de cianoborohidruro de sodio (0.40 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se filtró, y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa modificada por TFA (0.05%) (20 a 60%, agua-ACN) y posteriormente se eliminó TFA residual usando un cartucho de intercambio iónico unido a polímero (SPE PL HCO₃ MP SPE 0.9 mmol de carga nominal unidades 1 x y 8 ml de MeOH como eluyente movilizador) para proporcionar la amina (**I-70**) como un sólido vítreo. ¹H RMN NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.80 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.08 (app d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H). MS (*m/z*): 309,1 (M+H)⁺.

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-71		MS (<i>m/z</i>): 291.1 (M+H) ⁺ ; r.t =1.238

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



Paso 1

- 5 A un recipiente de reacción de 250 ml se añadió reactivos en el siguiente orden: etanol amina (40.0 mmol), AcOH (8 ml), MeOH (60 ml) y 2-fluorobenzaldehído (20.0 mmol). Después de 30 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (20.0 mmol) en porciones durante 30 minutos. La reacción se agitó 1 h, y después se concentró parcialmente (en vacío) antes de purificación directa mediante cromatografía de fase inversa modificada por ácido acético (0.05%)
- 10 (5 a 15%, agua-ACN) para proporcionar al secarse 2 - ((2 fluorobencil) amino) etanol (**I-72**) como un semi-sólido. ¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.21 (app t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (app t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H). MS (*m/z*): 170,1 (M+H)⁺.

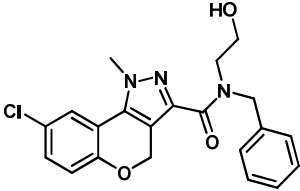
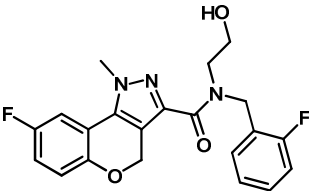
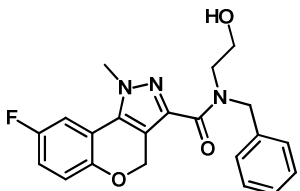
Paso 2

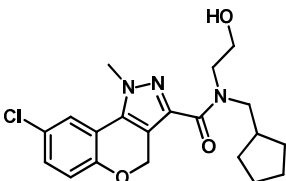
- 15 A un recipiente de reacción de 100 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (I-4) (2.0 mmol, THF (10 ml) y N-metil morfolina (0.72 ml, 5.0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2.2 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente

con agitación rápida para asegurar que todos los sólidos se mezclaran bien. Luego se añadió 2 - ((2-fluorobencil) amino)etanol (**I-72**) (2.4 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa modificada por ácido acético (0.05%)(30 a 80%, agua / ACN) y, posteriormente, sí

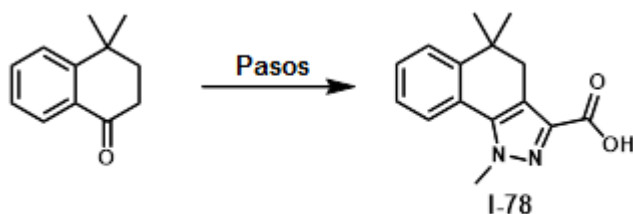
5 recristalizó por MeOH / agua 1: 3 (10 ml) para proporcionar un polvo blanco (**I-73**) . ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.74-7.70 (m, 1H), 7.38-7.28(m, 5H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 3H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.20(s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H) 3.63 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.55 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 416.1 / 418.1 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-74		¹ H RMN (400MHz, DMSO): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 5H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.34 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 398.1 (M+H) ⁺ .
I-75		¹ H RMN (400MHz, DMSO): δ 7.73-7.70 (m, 2H), 7.36-7.00 (m, 5H), 5.35-5.30 (m, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.88 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 400,1 (M+H) ⁺ .
I-76		¹ H RMN (400MHz, DMSO): δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46-6.92(m, 6H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88-3.24 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 382,1 (M+H) ⁺ .

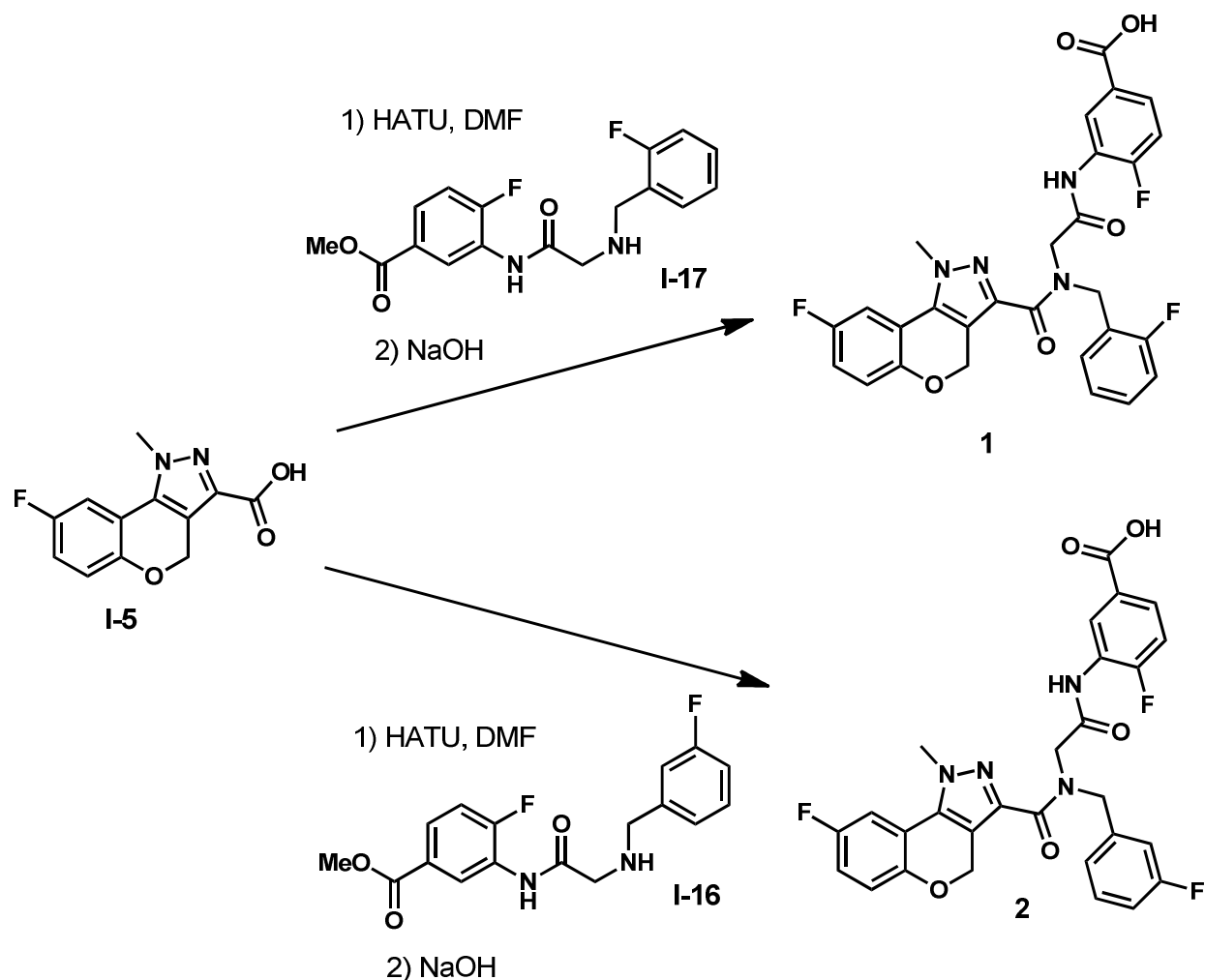
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
I-77		MS (<i>m/z</i>): 390.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.289

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



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

Ejemplo 1



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

5 Paso 1

A una solución de 4-fluoro-3-(2 - ((2-fluorobencil) amino) acetamido)benzoato de metilo (**I-17**) (8.2 mmol) y HATU (8.2 mmol) en DMF (30 ml), diisopropiletilamina (30 mmol) y ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (7.4 mmol) para proporcionar una solución de color amarillento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 300 ml de hielo lo cual resultó en un precipitado que se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se volvió a disolver en EtOAc (600 ml) y se lavó con Na₂CO₃ al 5%, agua, salmuera, se secó y se concentró. El sólido se purificó mediante trituración en MeOH caliente. El sólido resultante se filtró y se secó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.14 (m, 1H), 8.79 – 8.46 (m, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H),

7.50 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 5.38 (m, 3H), 4.82 (d, $J = 41.7$ Hz, 3H), 4.35 – 4.03 (m, 3H), 3.85 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.

Paso 2

El éster resultante (5 mmol) se disolvió en 4: 1 THF-MeOH (100 ml) y se trató con KOH
5 1N (20 mL). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas resultando en una solución clara. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un período adicional de 16 horas hasta que se completó la reacción como se indicó por LCMS. El solvente orgánico se eliminó al vacío dando como resultado una suspensión blanca. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml) y el pH se ajustó a ~ 5 w / AcOH. El sólido blanco se
10 recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante 24 hrs. El producto ácido carboxílico se purificó adicionalmente mediante agitación en solución 8: 2 de MeOH-agua (200 ml) a 70° C durante 2 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recolectó mediante filtración al vacío para proporcionar ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. ¹H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.06-10.01 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.40-5.37 (m, 3H), 4.86-4.76 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551.1 (M+H)⁺.

En una modalidad, una solución de L-arginina (0.82 mmol) en agua desionizada (6 ml) se añadió a una suspensión de ácido 4-fluoro-3-((2-fluorobencil 2 (8-fluoro-N) -1 metil-1,4-
20 dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3 carboxamido) acetamido) benzoico (0.82 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla transparente se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar un residuo semi-sólido blanco. El residuo se recolectó en acetonitrilo anhidro (25 ml) y la suspensión blanca se concentró lentamente bajo presión reducida. El proceso se repitió varias veces (5x) para proporcionar sal de L-arginina del ácido
25 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. Punto de fusión (157 °C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.88 – 9.77 (m, 1H), 8.37 – 8.26 (m, 1H), 8.03 – 7.68 (m, 5H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 6H), 5.43 – 5.35 (m, 2H), 4.86 – 4.72 (m, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 4H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 1.76 – 1.52 (m, 4H).

30 En otra modalidad, la suspensión de 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamido)benzoico (0.84 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó a 70 °C. Se añadió por goteo una solución de NaOH 1 N (0.84 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que el solvente

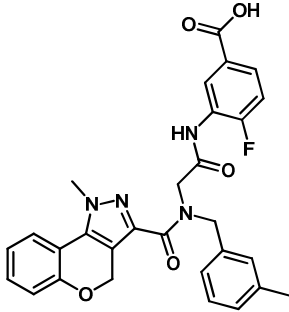
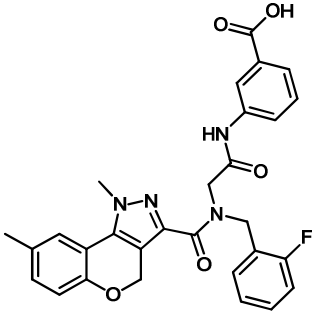
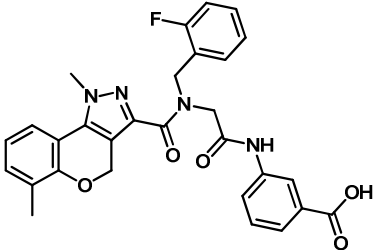
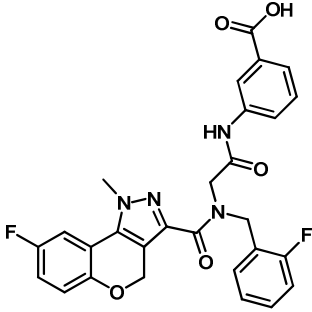
se eliminó a presión reducida. El material crudo se trituró con MeOH y se cristalizó al suspender en acetonitrilo (5 ml) para proporcionar sal sódica del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamido)benzoico. Punto de fusión (161 °C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.86 – 9.60 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.04 (m, 5H), 5.42 – 5.37 (m, 2H), 4.84 – 4.74 (m, 3H), 4.20 – 4.12 (m, 4H).

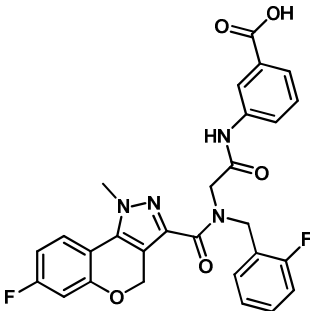
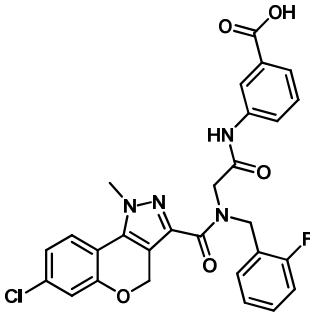
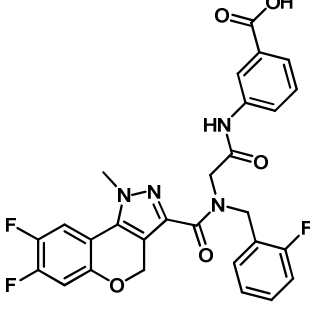
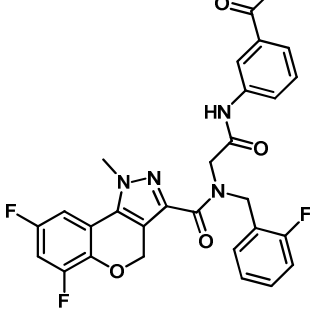
Ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (Compuesto 2)

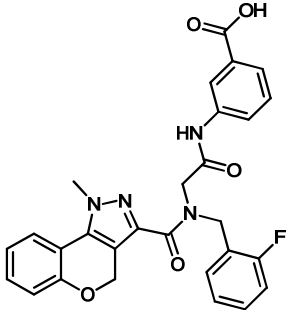
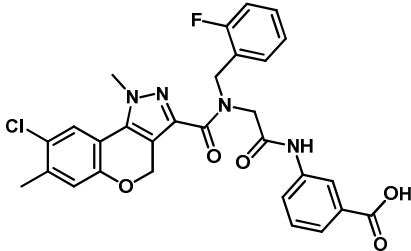
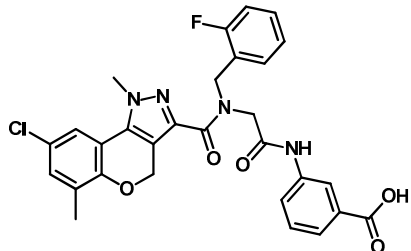
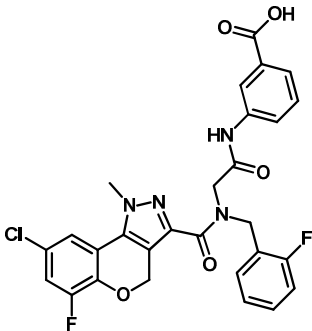
Ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico se preparó siguiendo los procedimientos para el Compuesto 1. Punto de fusión (246 °C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.14 – 10.04 (m, 1H), 8.71 – 8.58 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.02 (m, 5H), 5.42 – 5.32 (m, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 3.88 – 3.80 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*) (*M*+H)⁺, 551.3. Anal. calculado para C₂₈H₂₁F₃N₄O₅ * 0.15 CH₄O : C, 61.09; H, 3.85; N, 10.18. Encontrado: C, 60.97; H, 4.02; N, 10.16.

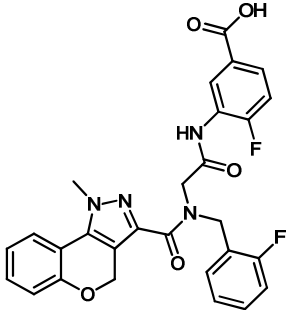
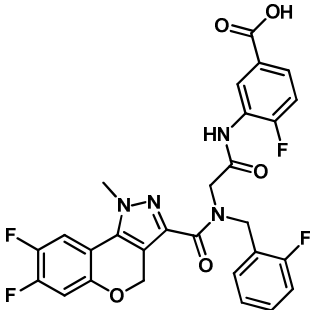
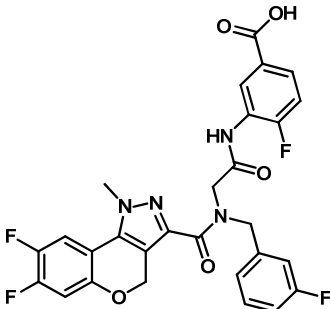
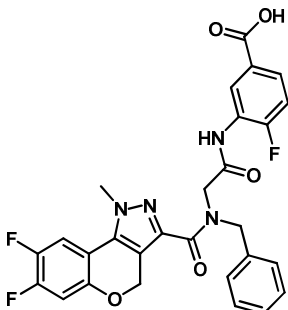
Se añadió metanol (500 ml) y diclorometano (500 ml) a una mezcla de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico (22 mmol) y 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS; 22 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío, y se añadió diclorometano (500 ml) al sólido y se concentró (se repitió 2x). El sólido se suspendió en 100 ml de diclorometano y se recolectó mediante filtración al vacío para proporcionar sal TRIS del ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico. Punto de fusión (125 °C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.01 – 9.65 (m, 1H), 8.59 – 8.30 (m, 1H), 7.76 – 6.95 (m, 10H), 5.53 – 4.00 (m, 9H), 3.58 – 3.10 (m, 10H). Anal. Calculado para C₃₂H₃₂F₃N₅O₈ * 1 H₂O: C, 55.73; H, 4.97; N, 10.16. Encontrado: C, 55.74; H, 4.99; N, 10.12.

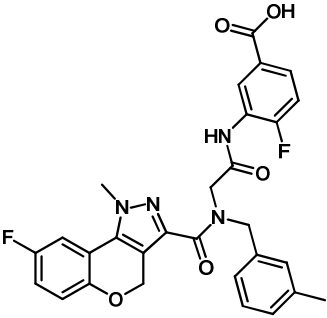
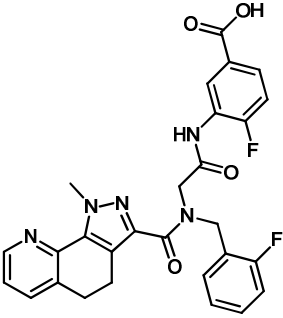
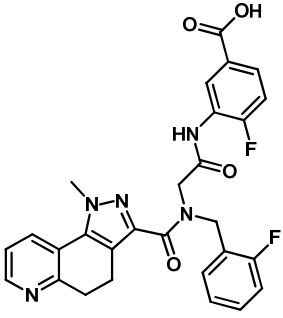
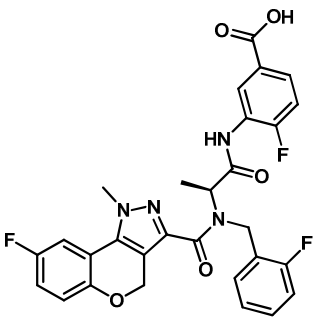
En una modalidad, una solución de L-arginina (0.73 mmol) en agua desionizada (5.8 ml) se añadió a la suspensión de ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamida)benzoico (0.73 mmol) en metanol (70 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. Una mezcla 2: 1 de acetonitrilo y metanol (20 ml) se añadió al sólido y se concentró (se repitió 2x). El sólido se cristalizó al suspender el residuo sólido en una mezcla 2: 1 de acetonitrilo y metanol (5 ml) y la suspensión se agitó a

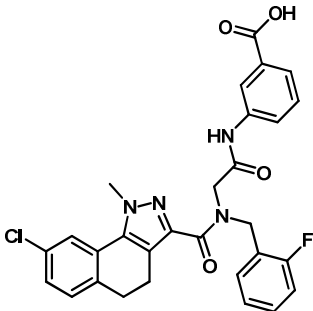
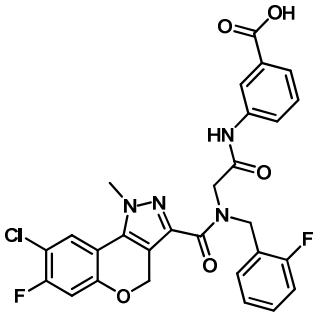
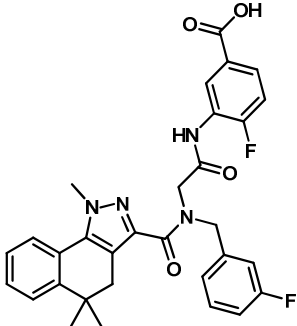
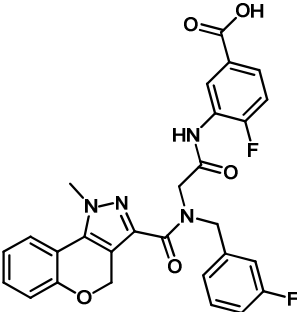
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
4		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.06 – 9.86 (m, 1H), 8.60 – 8.45 (m, 1H), 7.80 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 6.92 (m, 8H), 5.48 – 5.22 (m, 3H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.20 – 4.02 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 ($M+H$) $^+$.
5		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.18 (m, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 5.48 – 5.25 (m, 3H), 4.88 – 4.70 (m, 2H), 4.21 – 4.00 (m, 4H), 2.34 – 2.25 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 ($M+H$) $^+$.
6		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.21 (m, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 5.47 – 5.35 (m, 3H), 4.88 – 4.71 (m, 3H), 4.21 – 4.02 (m, 4H), 2.25 – 2.14 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,2 ($M+H$) $^+$.
7		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.19 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, J = 9.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, J = 2.9, 5.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.01 (m, 4H), 5.46 – 5.33 (m, J = 11.7 Hz, 3H), 4.85 – 4.73 (m, J = 26.4 Hz, 2H), 4.20 – 4.04 (m, J = 10.6 Hz, 22.1, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
8		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.32 – 10.21 (m, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 15.0, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 3H), 4.88 – 4.69 (m, 2H), 4.18 – 4.02 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,2 (M+H) $^+$.
9		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.20 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 3H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.08 (m, 4H), 5.48 – 5.38 (m, 3H), 4.85 – 4.72 (m, 2H), 4.19 – 4.02 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549,1 (M+H) $^+$.
10		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.30 – 10.20 (m, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.45 – 5.38 (m, 3H), 4.85 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,1 (M+H) $^+$.
11		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.29 – 10.21 (m, 1H), 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 3H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.19 – 4.06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,2 (M+H) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
12		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.32 – 10.19 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.83 – 7.57 (m, 3H), 7.48 – 7.16 (m, 6H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 5.47 – 5.35 (m, 3H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 515,1 ($M+H$) $^+$.
13		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.23 (m, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 4H), 2.32 – 2.25 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2 ($M+H$) $^+$.
14		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.29 – 10.19 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 5.45 – 5.38 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 4H), 2.21 – 2.14 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 563,2 ($M+H$) $^+$.
15		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.21 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 5.53 – 5.38 (m, 3H), 4.86 – 4.69 (m, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 567,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
16		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.13 – 10.00 (m, 1H), 8.65 – 8.50 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.46 – 7.15 (m, 6H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 5.44 – 5.32 (m, 3H), 4.91 – 4.73 (m, 2H), 4.27 – 4.06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,2 ($M+H$) $^+$.
17		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.13 – 9.97 (m, 1H), 8.65 – 8.49 (m, 1H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.44 – 5.36 (m, 3H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.27 – 4.07 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 569,2 ($M+H$) $^+$.
18		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.98 (m, 1H), 8.69 – 8.47 (m, 1H), 7.87 – 7.65 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.06 (m, 4H), 5.49 – 5.29 (m, 3H), 4.83 – 4.70 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 569,2 ($M+H$) $^+$.
19		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.09 – 9.96 (m, 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 7.87 – 7.65 (m, 2H), 7.43 – 7.16 (m, 7H), 5.49 – 5.29 (m, 3H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.20 – 4.06 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 551,2 ($M+H$) $^+$.

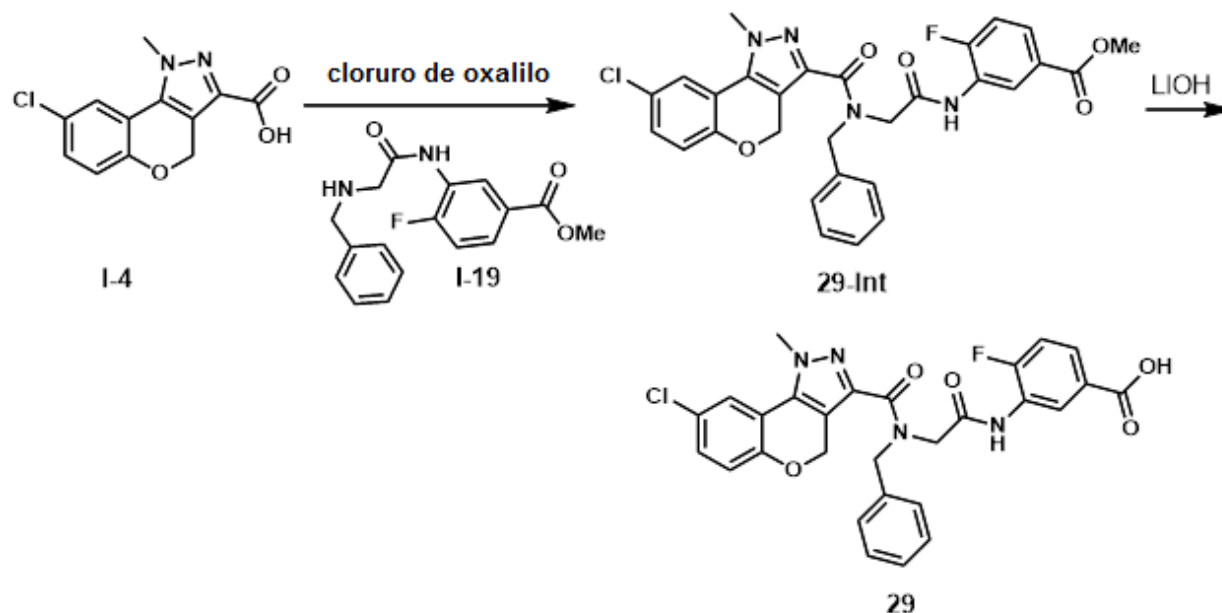
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
20		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.08 – 9.94 (m, 1H), 8.66 – 8.53 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 5H), 5.43 – 5.26 (m, 3H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 4H), 2.31 – 2.27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 547,1 (M+H) $^+$.
21		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.03 (s, 1H), 8.66 – 8.42 (m, 2H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.52 – 7.14 (m, 6H), 5.25 – 5.13 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 4H), 3.01 – 2.83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 532,2 (M+H) $^+$.
22		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.07 – 9.97 (m, 1H), 8.67 – 8.51 (m, 1H), 8.43 – 8.37 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.82 – 4.67 (m, 2H), 4.28 – 4.05 (m, 4H), 3.06 – 2.84 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 532,2 (M+H) $^+$.
23		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.26 – 9.80 (m, 1H), 8.48 – 8.31 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 6H), 6.02 – 5.86 (m, 1H), 5.59 – 4.97 (m, 3H), 4.94 – 4.59 (m, 1H), 4.33 – 3.95 (m, 3H), 1.54 – 1.30 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 565,2 (M+H) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
24		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.42 – 10.12 (m, 1H), 8.37 – 8.08 (m, 1H), 7.90 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 4.90 – 4.62 (m, 2H), 4.27 – 3.91 (m, 4H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
25		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.29 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 5.63 – 5.20 (m, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.15 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
26		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.15 – 9.81 (m, 1H), 8.77 – 8.50 (m, 1H), 8.07 – 6.95 (m, 10H), 5.34 – 5.00 (m, 1H), 4.90 – 4.47 (m, 2H), 4.12 (s, 4H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 559.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1.781
27		MS (m/z): 533.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1.678

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
28		NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.23 (br s, 1H), 10.01-9.98 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.80 – 7.10 (m, 8H), 7.02 (app d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 3H), 4.86-4.70 (m, 3H), 4.13 (app br s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 567.1 / 569.1 ($M+H$) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 2

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



5 Paso 1

A una suspensión del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió por goteo una cantidad catalítica de DMF (2.5 μL) y cloruro de oxalilo (0.60 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. El solvente se retiró al vacío a sequedad completamente (necesario para eliminar el cloruro de oxalilo completamente). El residuo obtenido se disolvió con CH_2Cl_2 (1 ml) y después se añadió por goteo a una solución de 3-(2-(bencilamino) acetamido)-4-fluorobenzoato de metilo (**I-19**) (0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en el presencia de DIEA (0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a

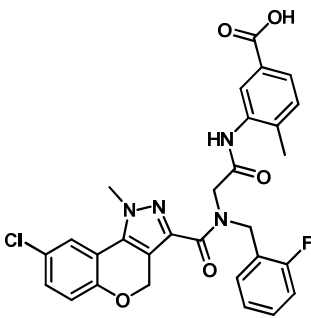
temperatura ambiente y luego se cargó 50 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el

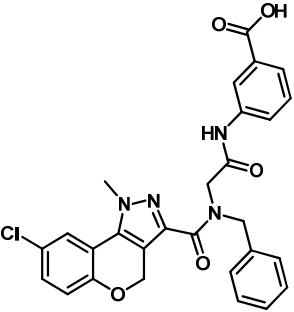
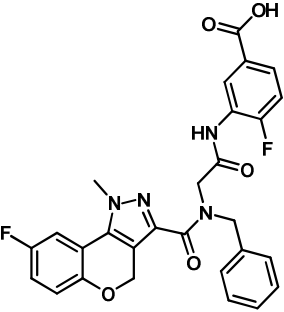
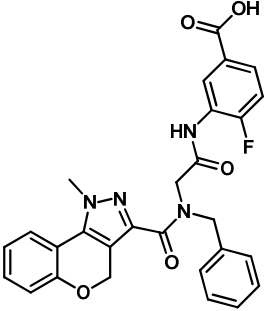
5 producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-60% en hexanos) para proporcionar 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoato de metilo (**29-Int**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.94 (s, 1H), 9.10 – 8.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.30 (m, 6H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.64 – 4.45 (m, 5H), 4.36 – 4.06 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 563,1 (M+H)⁺.

10 **Paso 2**

Se disolvió 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoato de metilo (**29-Int**) (0.14 mmol) en THF / MeOH / H₂O (3: 2: 1, 5.0 ml) y seguido por la adición de monohidrato LiOH (0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Los solventes se eliminaron al vacío y se acidificaron a pH = 3.0 por adición de HCl 3N. El sólido se recolectó y se secó para proporcionar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-5-fluorobenzoico. ¹H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.96 (m, 1H), 8.67 – 8.53 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 7H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 5.48 – 4.10 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 549,1 (M+H)⁺.

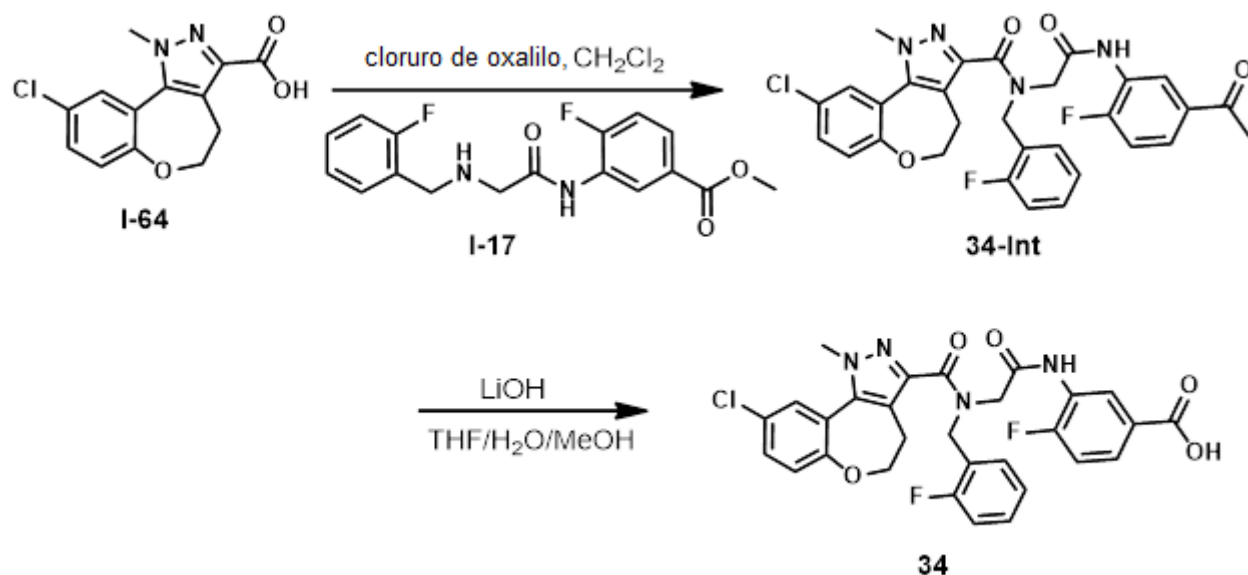
20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
30		¹ H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.17 – 10.01 (m, 1H), 8.64 – 8.49 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.43 – 4.12 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 563,2 (M+H) ⁺ .

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
31		^1H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.26 – 10.18 (m, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 5.49 – 4.04 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 531,1 ($M+H$) $^+$.
32		^1H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.10 – 9.98 (m, 1H), 8.67 – 8.53 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.47 – 4.05 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 533,1 ($M+H$) $^+$.
33		^1H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.97 (m, 1H), 8.68 – 8.52 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 5.46 – 4.09 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 515,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 2A

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



Paso 1

A una suspensión del ácido 9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo [2,3] oxepino [4,5-c] pirazol-3-carboxílico (1.8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMF (25 uL) y se añadió por goteo cloruro de oxalilo (8.9 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. El solvente se eliminó al vacío hasta sequedad completamente. El residuo obtenido se disolvió con CH₂Cl₂ (10 ml) y después se añadió por goteo a una solución de 4-fluoro-3-(2 - ((2-fluorobencil)amino)acetamido) benzoato de metilo (**I-17**) (1.8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en presencia de DIEA (3.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se cargó con 50 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-60% en hexanos) para proporcionar N-(2-((5-acetil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 5.28 – 4.79 (m, 2H), 4.38 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.05 – 3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H). MS (m/z): 595.1 (M+H)⁺.

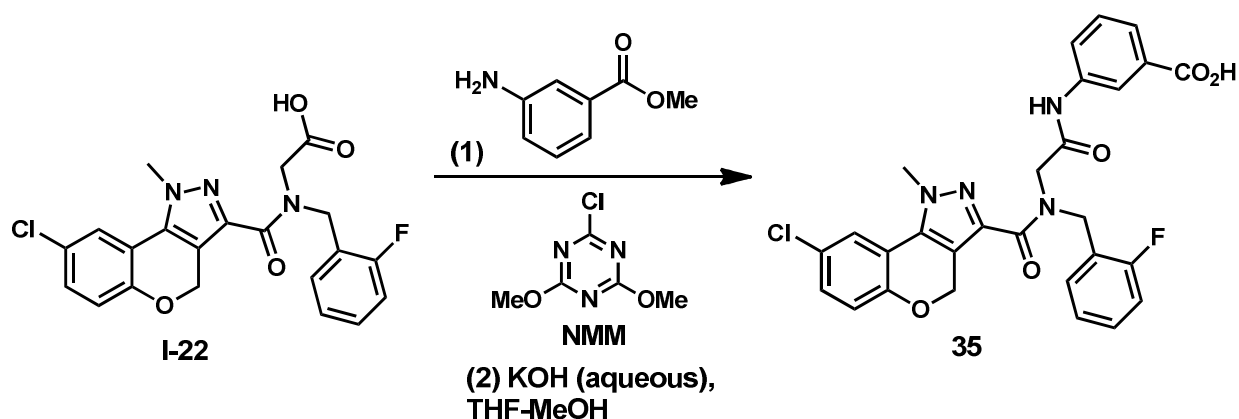
Paso 2

Se disolvió N-(2-((5-acetil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (1.6 mmol) en THF / MeOH

/ H₂O (3: 2: 1, 5.0 ml) y seguido por la adición de monohidrato de LiOH (9.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH = 3.0. El sólido se recolectó y se secó para producir ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico. ¹H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.03 (s, 1H), 8.69 – 8.48 (m, 1H), 7.84 – 7.66 (m, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.12 (m, 3H), 5.18 – 4.20 (m, 6H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 581,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

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

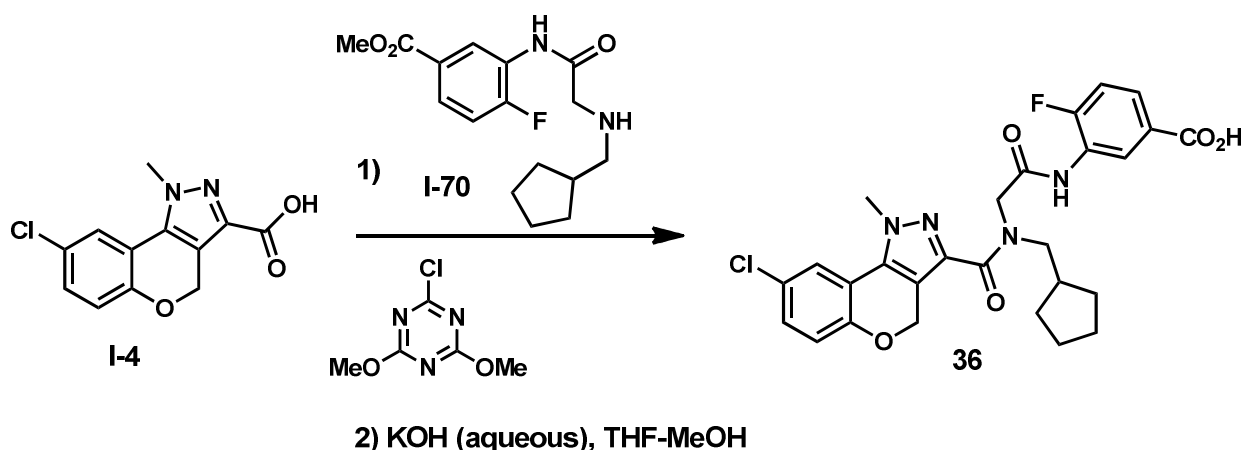


A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: ácido 2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acético (**I-22**) (0.10 mmol), THF (2 ml), y N-metil-morfolina (1.4 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0.20 mmol) y la solución se agitó durante 20 minutos a 50° C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente para asegurar que todos los sólidos fueran bien agitados. Luego se añadió 3-aminobenzoato de metilo (0.30 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa por ácido acético modificado (0.05%)(30 a 80 %, ACN / agua). El éster intermedio se usó sin purificación adicional y se disolvió en 2 ml de MeOH, 2 ml de THF, y se trató con 1 ml de solución acuosa de KOH 1 N (1.0 mmol). Después de calentar la solución homogénea a 60° C durante 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con AcOH (17 N, aproximadamente 0.06 ml) a aproximadamente pH-6. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con 2 x 5 ml de agua, y la fracción de acetato de etilo

se concentró parcialmente para proporcionar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico como un sólido blanco. ¹H RMN NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.91 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 3H), 7.48-7.29 (m, 4H), 7.20 (app q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 5H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 549.2 / 551.2 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 4

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

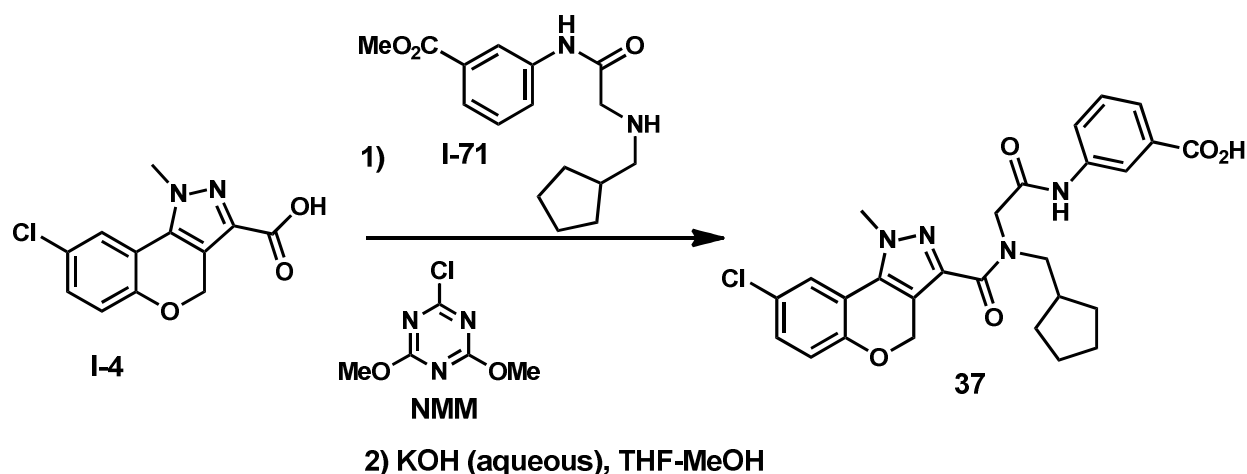


A un recipiente de reacción de 40 mL se añadió reactivos en el siguiente orden: Ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0.10 mmol, THF (3 ml) y N-metil morfolina (1.0 mmol). Esto se agitó hasta disolución completa. Luego se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0.11 mmol) y esta solución se agitó durante 20 min a 50 °C hasta que se formó completamente un precipitado blanco. El precipitado se agitó físicamente con agitación rápida para asegurar que todos los sólidos se mezclaran bien. Luego se añadió 3-(2 - ((ciclopentilmetil)amino)acetamido) -4-fluorobenzoato de metilo (**I-70**) (0.10 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 50 °C y después se diluyó con 5 ml de MeOH y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa modificada por ácido acético (0.05%) (30 a 80%, agua / ACN). El éster intermedio fue llevado sin manipulación adicional y se disolvió en 2 ml de MeOH, 2 ml de THF, y se trató con 1 ml de solución acuosa de KOH 1 N (1.0 mmol). Después de calentar la solución homogénea a 60° C durante 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con AcOH (17 N, aproximadamente 0.06 ml) a aproximadamente pH = 6. La reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con 2 x 5

ml de agua, y la fracción de acetato de etilo se concentró parcialmente para proporcionar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.06-10.01 (m, 1H), 8.46-8.40 (m, 1 H), 7.82-7.78 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 6H), 1.09-1.02 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 541.2 /542.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 5

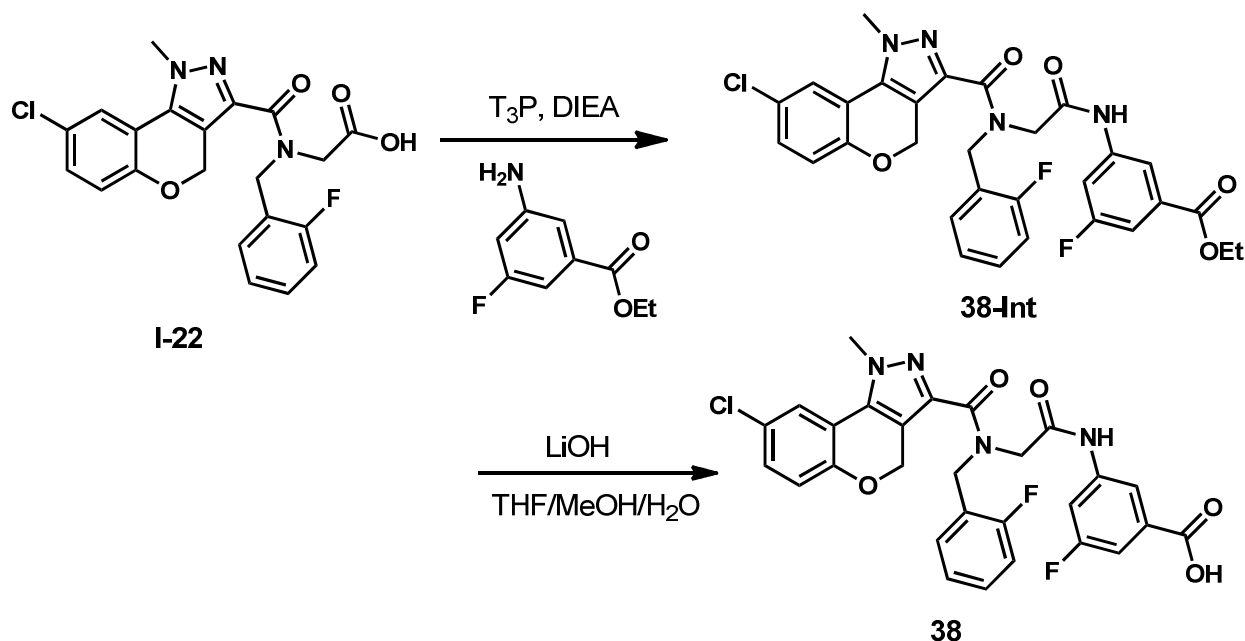
Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico (Compuesto 37)



Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 4**, excepto por la sustitución de 3-(2 - ((ciclopentilmetil) amino)acetamida) benzoato de metilo (**I-71**) en lugar de 3-(2 - ((ciclopentilmetil) amino)acetamida) -4-fluorobenzoato de metilo (**I-70**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.66 (br s, 1H), 10.18-10.14 (m, 1H), 8.23 (app d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.89-7.12 (m, 5 H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.14-4.00 (m, 3H), 1.99-0.96 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 523.2 /525.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 6

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



5 Paso 1

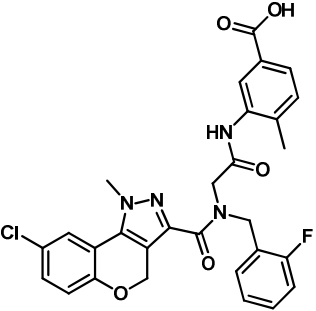
A una mezcla de ácido 2 (8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acético (**I-22**) (0.032 mmol), DIEA (0.16 mmol) y 3-amino-5-fluorobenzoato de etilo (0.05 mmol) en EtOAc (0.5 ml) se añadió T₃P (50% por peso en EtOAc, 0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La purificación mediante HPLC proporcionó 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamida)-5-fluorobenzoato de etilo (**38-Int**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.38 – 8.71 (m, 1H), 7.95 – 7.69 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (td, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.08 – 4.81 (m, 1H), 4.67 – 4.47 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (*m/z*): 595,1 (M+H)⁺.

Paso 2

Se disolvió 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamida)-5-fluorobenzoato de etilo (**38-Int**) (8 mg, 0.0134 mmol) en THF / MeOH / H₂O (3: 2: 1, 5.0 ml) y seguido por la adición de LiOH monohidrato (0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Los solventes se eliminaron al vacío y se acidificó a pH = 3.0 por adición de HCl 3N para proporcionar ácido 3-(2-(8-cloro-N-

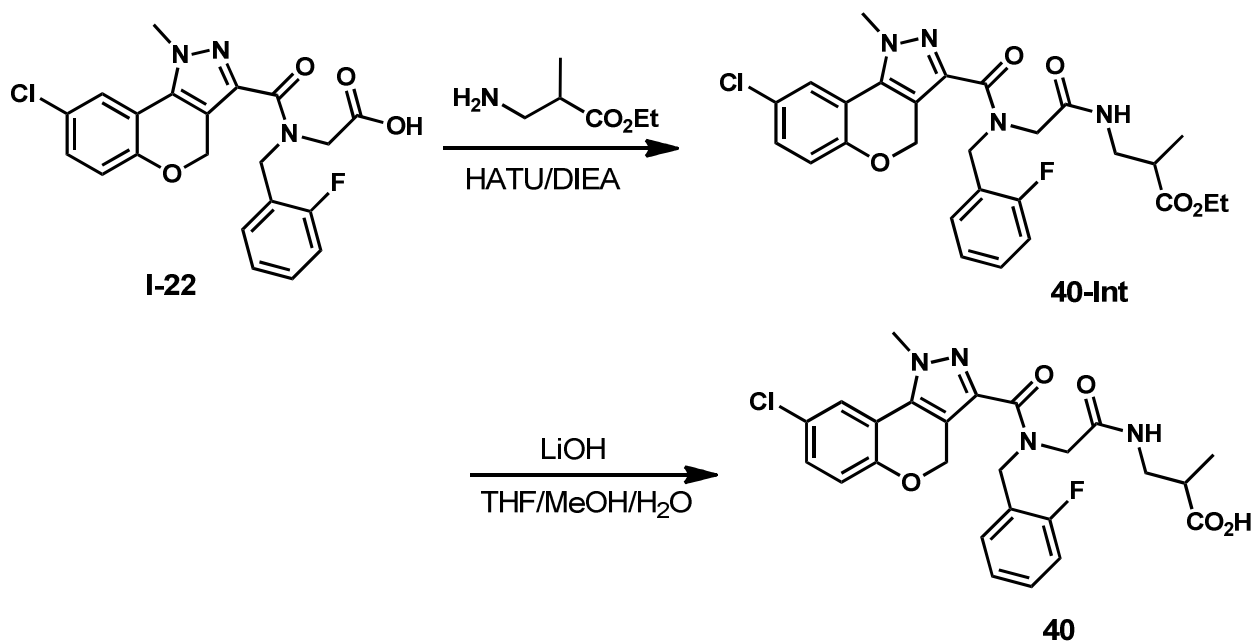
(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamida)-5-fluorobenzoico como un sólido. ^1H RMN (400MHz, DMSO): δ 10.59 – 10.47 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.51 – 4.13 (m, 9H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 567,0 (M+H) $^+$.

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
39		MS (m/z): 563.1 (M+H) $^+$; r.t. = 1.886

Ejemplo 7

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



Paso 1

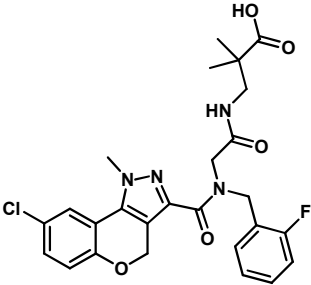
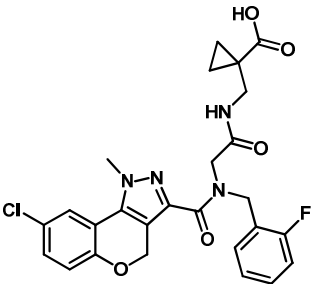
A una mezcla de ácido 2 (8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acético (**I-22**) (0.15 mmol), DIEA (0.45 mmol) y HATU (0.18 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-amino-2-metilpropanoato de etilo (0.22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego la reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (20 mL, dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-80% en hexanos) para producir 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoato de etilo (**40-Int**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 3.8, 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.60 – 4.74 (m, 5H), 4.25 – 3.89 (m, 6H), 3.62 – 3.39 (m, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 543,1 (M+H)⁺.

Paso 2

Se disolvió 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2-metilpropanoato de etilo (**40-Int**) (0.125 mmol) en THF / MeOH / H₂O (3: 2: 1, 5.0 ml) y seguido por la adición de monohidrato de LiOH (0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes se eliminaron al vacío, luego se añadió agua (5 ml) y se acidificó a pH = 3.0 por adición de HCl 3N para proporcionar ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-2-metilpropanoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.26 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.43 – 3.89 (m, 9H), 3.32 – 3.06 (m, 2H), 1.06 – 0.97 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 515,0 (M+H)⁺.

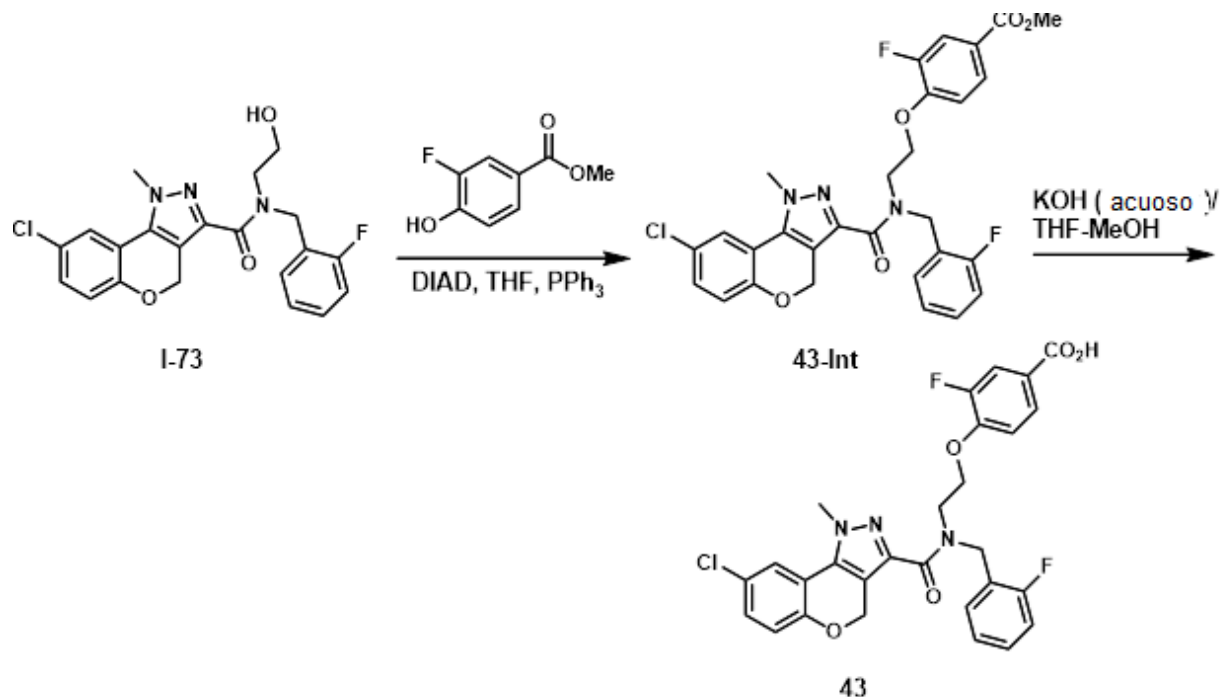
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 7** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
-----------	------------	--------------------------

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
41		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 5.45 – 3.93 (m, 9H), 3.33 – 3.19 (m, 2H), 1.15 – 1.05 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 529,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
42		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.42 – 5.26 (m, 3H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.19 – 3.89 (m, 4H), 3.32 – 3.27 (m, 2H), 1.03 – 0.73 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 527,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 8

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



5 Paso 1

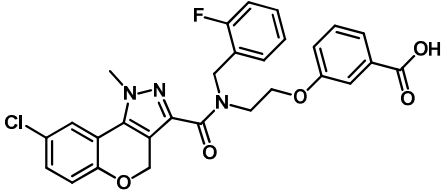
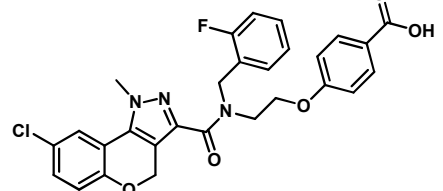
A 8-cloro-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxietyl)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (**I-73**) (0.45 mmol) se añadió THF (7 ml) y 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (0.88 mmol), trifenilfosfina sólida (0.90 mmol), la solución resultante se enfrió a 0 °C y por último se agregó por goteo DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) (0.20 ml, existencias Aldrich™ en contenido de 95% por peso, 0,96 mmol). La temperatura interna de la reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de una hora completa a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con THF (5 ml), se filtró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa modificada por TFA (0.05%) (40 a 90%, agua / ACN). Todas las fracciones se redujeron a sequedad al vacío y se sometieron a un evento de base libre utilizando carbonato inmovilizado en polímero (cartucho Varian SPE-CO3H, 0.90 de carga nominal con movilizador de MeOH, 10 ml) para proporcionar el intermedio metiletilo en forma de un polvo blancuzco (**43-Int**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.78-7.69 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.18 (app dt, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 3H), 7.04 (app d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 2H), 5.29 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H),

4.15-4.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H) 3.73 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 568.2 / 570.2 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Paso 2

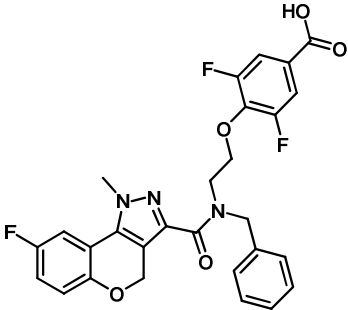
El éster, 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo (**43-Int**), generado en el paso anterior luego se disolvió en THF (10 ml), MeOH (2 ml), y de KOH 1.0 M (2.0 mmol). La solución homogénea resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. En este momento la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se inactivó con 0.12 ml de AcOH (2 mmol, a PH-6 usando un papel indicador con tira de color Whatman-4). Luego la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con agua (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se eliminaron a sequedad y se dejaron precipitar a partir de MeOH / agua (10 ml, 9: 1) para proporcionar ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.51 (br s, 1H), 7.89-7.19 (m, 9H), 7.07 (dd, *J* = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.30-5.15 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 4.43-4.18 (m, 3H, 4.04-3.99 (m, 3H), 3.78 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 554.1 / 556.1 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
44		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.56 (br s, 1H), 7.79-7.10 (m, 10 H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 3H), 4.82 (br s, 1H), 4.33-4.13 (m, 3H), 4.04 (br s, 3H), 3.75 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 536.1 / 538.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
45		MS (<i>m/z</i>): 536.2 / 538.2 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. = 1.608

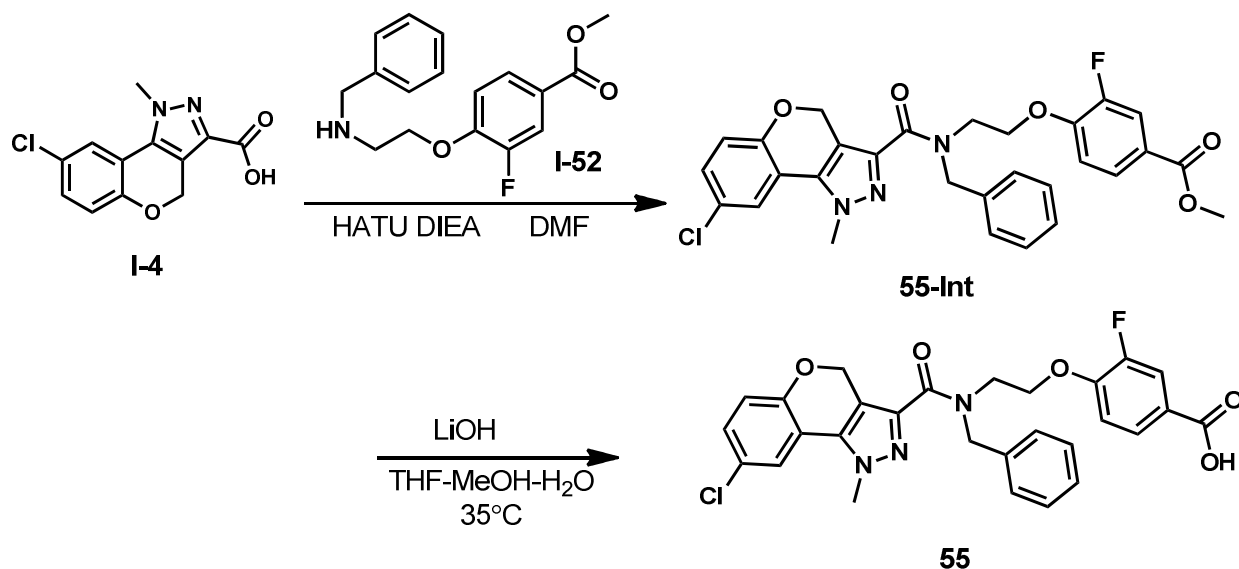
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
46		MS (<i>m/z</i>): 550.2 /552.2 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. =1.632
47		MS (<i>m/z</i>): 564.2 /566.2 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. =1.759
48		MS (<i>m/z</i>): 554.2 /556.2 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. =1.750
49		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.50 (br s, 1H), 7.82 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.30 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.22-3.88 (m, 6H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.69-1.38 (m, 6 H), 1.24-1.15 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 538.1 /540.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
50		MS (<i>m/z</i>): 572.2 /574.2 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. =1.690
51		MS (<i>m/z</i>): 604.3 /606.3 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. =1.760
52		¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 7.59-7.15 (m, 9H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H, parcialmente obscuro), 4.42-4.21 (m, 3H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.69 (app t <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 554.1 /556.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
53		MS (<i>m/z</i>): 556.2 (M+H) ⁺ ; r.t. =1.650

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
54		¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 7.52-6.83 (m, 10H), 5.38-5.20 (m, 3H), 4.83 (br s, 1H), 4.43-3.87 (m, 7H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 538,1 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 9

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



5 Paso 1

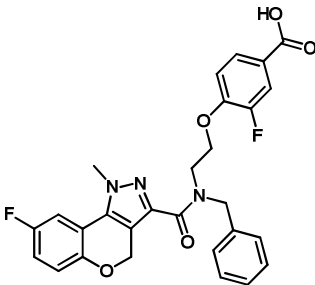
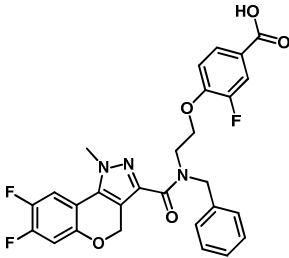
A una solución de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (0.16 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadieron HATU (0.18 mmol), DIEA (0.48 mmol) y 4-(2-(bencilamino)etoxi) -3-fluorobenzoato (**I-52**) (0.16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación (2 horas). La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se trituró con MeOH para proporcionar 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-

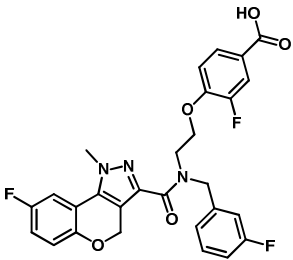
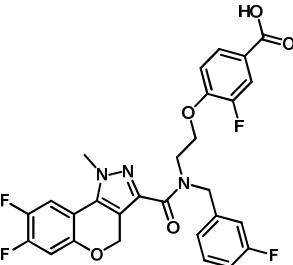
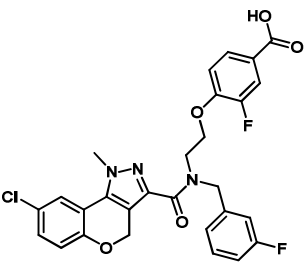
carboxamido)etoxi)-3-fluorobenzoato de metilo como un sólido blanco (**55-Int**). MS (m/z): 550.1 / 552.1 ($M+H$)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Paso 2

Una suspensión de ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico (**61-int**) (20 mg, 0.036 mmol) en una solución de 3: 2: 1 de THF - MeOH - H₂O (2 ml) se trató con una solución 6 M de LiOH (100 μ L) y la mezcla resultante se agitó a 35° C hasta completar la conversión (3 hrs). Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en agua y se añadió ácido acético al 50% hasta tener pH 5 en cuyo punto se separó un sólido blanco. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar ácido de 4 (2 -(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4 dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) etoxi)-3-fluorobenzoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 6.98 (m, 11H), 5.44-5.30 (m, 5H), 4.45 – 3.99 (m, 6H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 536.2 / 538.2 ($M+H$)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

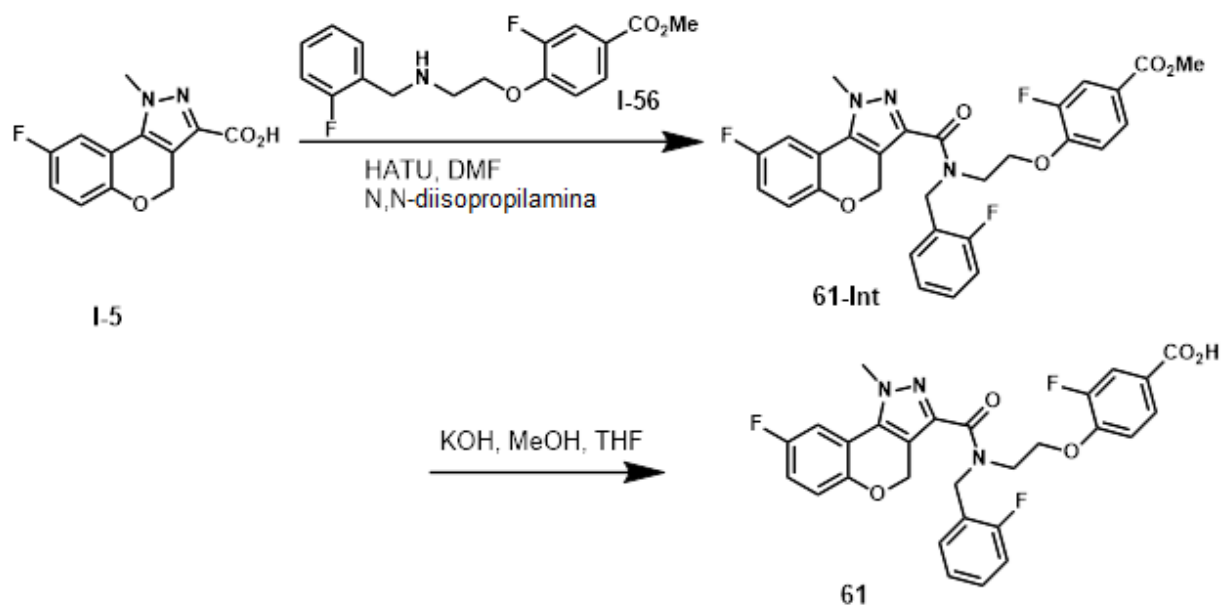
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 9** utilizando los intermedios apropiados.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
56		MS (m/z): 520.1 ($M+H$) ⁺ ; r.t. =1.636
57		MS (m/z): 538.1 ($M+H$) ⁺ ; r.t. =1.628

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
58		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 7.03 (m, 11H), 5.41 – 5.26 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 3H), 4.20 – 3.98 (m, 4H), 3.82 – 3.65 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 538.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
59		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.85 – 7.07 (m, 10H), 5.43 – 5.26 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 3H), 4.14 – 3.96 (m, 4H), 3.79 – 3.68 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 556.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
60		MS (m/z): 554.1 / 556.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. = 1.667

Ejemplo 10

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



Paso 1

Se añadió HATU (0.22 mmol) a una mezcla de ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**1-5**) (0.20 mmol), N,N diisopropilamina (0.44 mmol) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió amina (**1-56**) (0.20 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y EtOAc (10 ml), las capas se separaron, y la capa de H₂O se lavó con EtOAc (x2, 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), y después se secaron (MgSO₄).

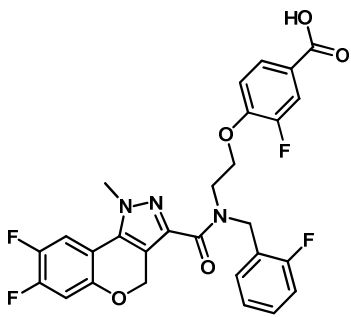
Después de la eliminación del solvente, el material crudo se purificó mediante cromatografía (carga sólida, gel de sílice, 0-60% EtOAc / hexanos) para proporcionar 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi)benzoato de metilo (**61-Int**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.64 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 3H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 2H), 5.30 (s, 3H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 4.06 (m, 3H), 3.91 – 3.84 (m, 2H).

Paso 2

Se añadió KOH (1.0 M en H₂O, 1.0 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etoxi) benzoato de metilo (**61-Int**) (0.2 mmol) en THF (4.0 ml) y MeOH (1.0 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 hrs. Después de la eliminación del solvente (aspiradora), el residuo crudo se diluyó con agua

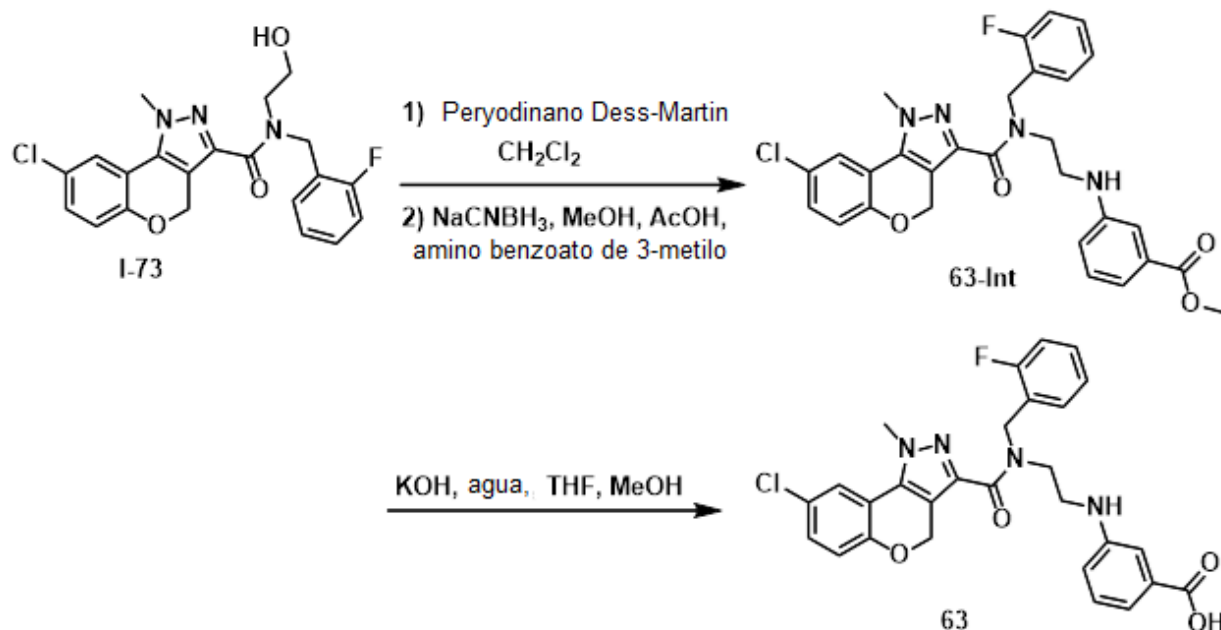
(10 ml) y la solución se acidificó con ácido acético (a pH ~ 5). El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con H₂O (20 ml) y se secó durante la noche en alto vacío para proporcionar ácido 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N(2-fluorobencil) -1 metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) etoxi)benzoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.01 (m, 9H), 5.51 – 5.23 (m, 3H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 3H), 4.13 – 3.98 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 1H). MS (*m/z*): 538,2 (M+H)⁺. Mezcla de rotámeros.

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

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
62		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.82 – 7.12 (m, 9H), 5.51 – 5.24 (m, 3H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 3H), 4.11 – 3.96 (m, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 1H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 556,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 11

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



5 Paso 1

A un recipiente de reacción de 40 ml se cargó 8-cloro-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxietil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida (**I-73**) (0.10 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de la adición de peryodinanano de Dess-Martin comercial (Sigma-Aldrich, 1,1,1-tris (acetiloxi) -1,1-dihidro-1,2 -benziodoxol-3-(1H) ona, 0.20 mmol) y amortiguado con bicarbonato de sodio sólido (0.20 mmol). La suspensión blanca lechosa se agitó rápidamente durante 2 horas y después la reacción se diluyó directamente con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). El extracto orgánico resultante se concentró a un residuo (al vacío) y se usó directamente sin demora o manipulación adicional. El residuo se disolvió en 9: 1 MeOH / AcOH (5 ml) y se trató con benzoato de metil-3-amino (0.40 mmol). Luego la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. y luego se trató con cianoborohidruro de sodio (1.0 mmol, en porciones durante 30 min.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos resultantes se concentraron al vacío y después se sometieron directamente a cromatografía de fase inversa usando agua modificada por TFA (0.05%) / ACN (35 a 80%). Todas las fracciones se redujeron a sequedad al vacío y se sometieron a un evento de base libre utilizando carbonato inmovilizado en polímero de

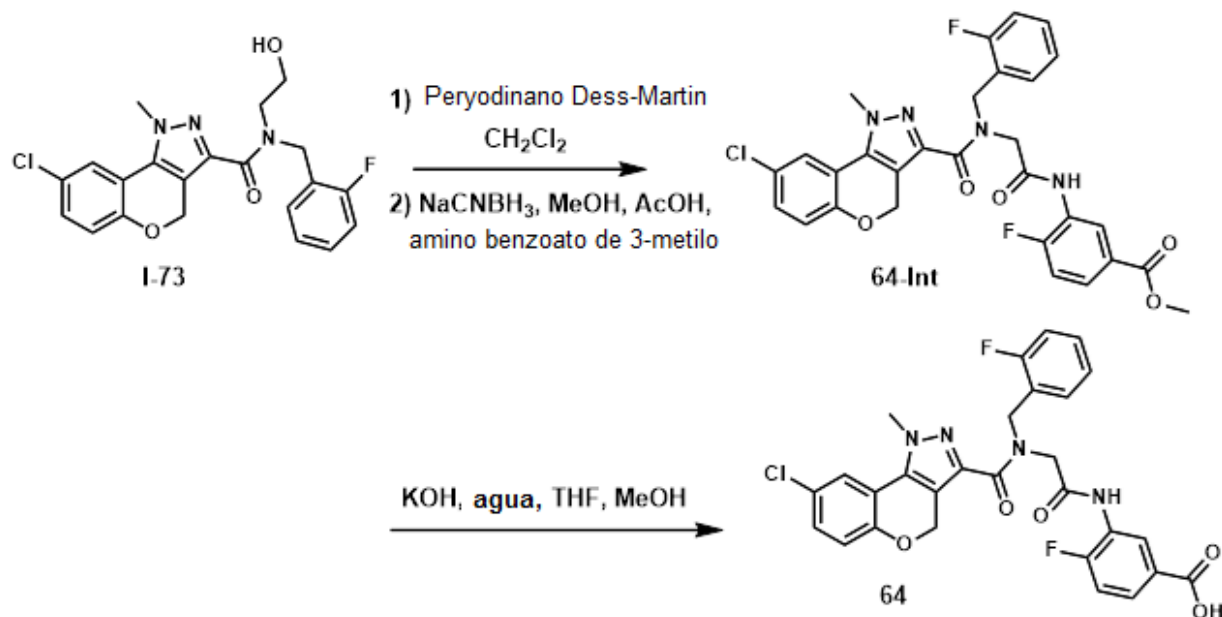
(cartucho Varian SPE-CO₃H, carga nominal 0.90 con movilizador MeOH, 10 ml) para proporcionar 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoato de metilo (**63-Int**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 7.48-7.19 (m, 8H), 7.03-6.92 (3H), 7.18 (app d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (app dt, *J* = 12.2, 8.0 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 549.2 / 551.2 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Paso 2

3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil) -1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) acetamido) benzoato de metilo (**63-Int**) (0.075 mmol) se disolvió en THF (3 ml), MeOH (2 ml), y 1.0 M de KOH (1.0 mmol). La solución homogénea resultante se calentó a 60° C durante 2 horas. En este momento la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se inactivó con AcOH (1.2 mmol, a pH = 6 utilizando papel indicador con banda de color Whatman-4 para monitorear). Después, la reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con agua (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se eliminaron a sequedad y se dejó precipitar a partir de MeOH / agua (3 ml, 9: 1) para proporcionar ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 7.48-7.10 (m, 7 H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.61 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.91 (br s, 3H), 3.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 535.2 / 537.2 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 12

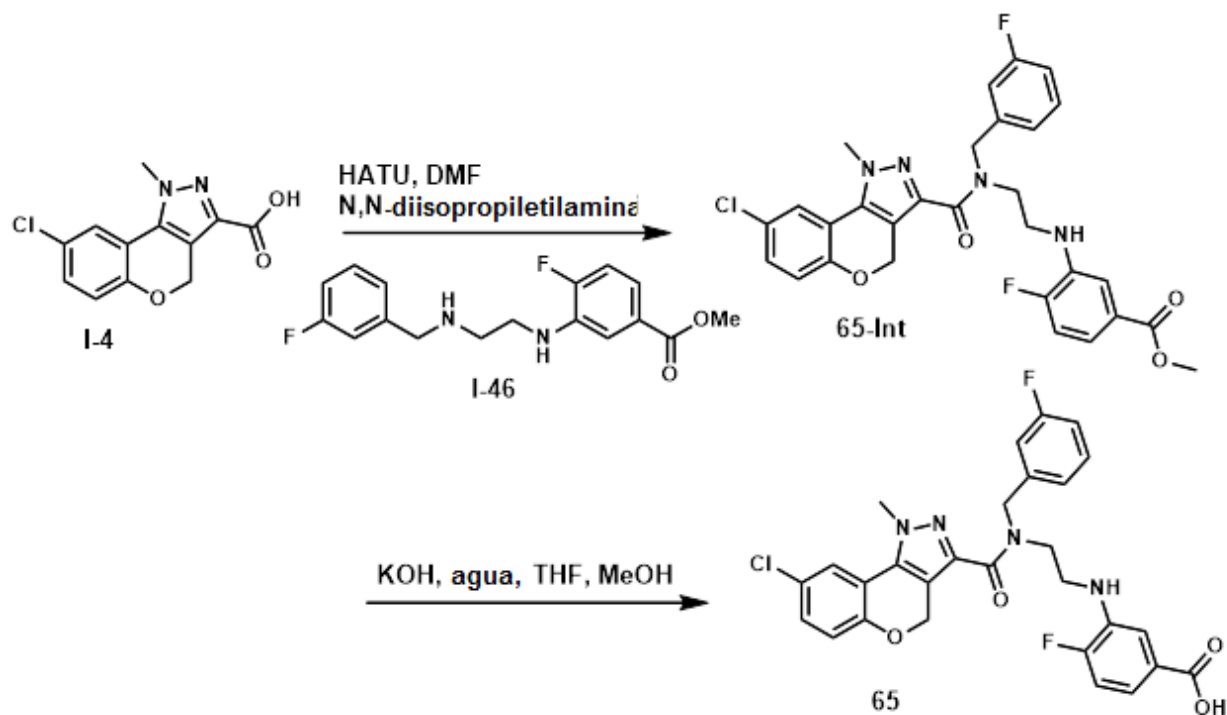
Ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico (Compuesto 64)



Se preparó ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoico de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 3** para ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)acetamido)benzoico, usando 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo en lugar de benzoato de metil-3-amino en el paso 1. MS (*m/z*): 567.2 / 569.1 (M+H)⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. = 1.734.

Ejemplo 13

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



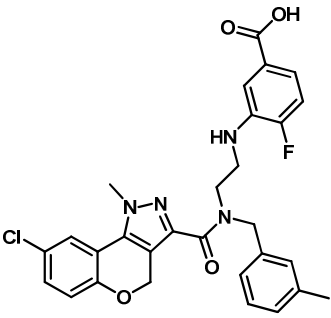
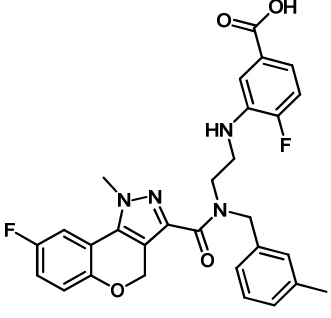
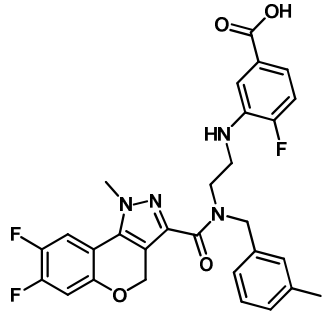
Paso 1

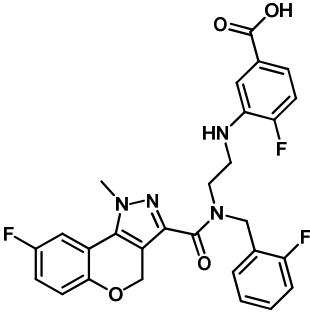
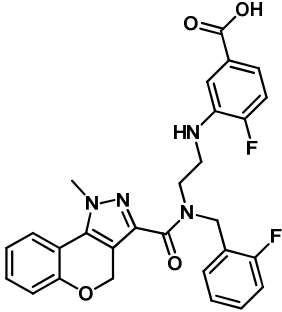
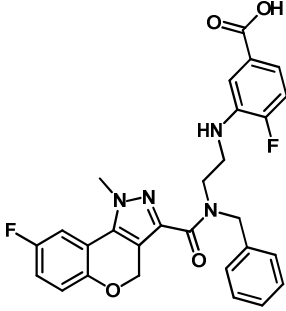
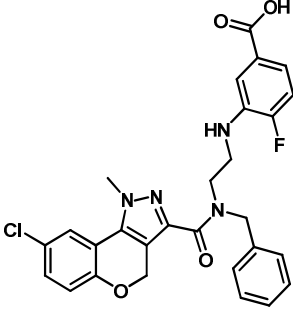
Se añadió HATU (1,2 mmol) a una mezcla de ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (1.1 mmol), Base de Hunigs (2.4 mmol) y DMF (5 ml). Una
 5 solución de 4-fluoro-3 - ((2 - ((3-fluorobencil) amino) etil) amino)benzoato de metilo (**I-46**) (1.1 mmol) en DMF (3 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄. El material se purificó mediante
 10 cromatografía (sílice, 0-60% acetato de etilo / hexanos) para proporcionar 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**65-Int**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 6.86 (m, 8H), 6.20 – 5.89 (m, 1H), 5.45 – 4.65 (m, 4H), 4.14 – 3.95 (m, 4H), 3.84 – 3.77 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H).

Paso 2

Se añadió KOH 1N (4 mmol, 5 equiv) a una solución de 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoato de metilo (**65-Int**) (0.80 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo crudo se diluyó con agua. La solución acuosa se acidificó con ácido acético (pH ~ 5) para proporcionar el compuesto del título como un precipitado blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 6.76 (m, 10H), 6.21 – 5.77 (m, 1H), 5.46 – 3.94 (m, 9H), 3.56 – 3.38 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (*m/z*): 537,2 (M+H)⁺.

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

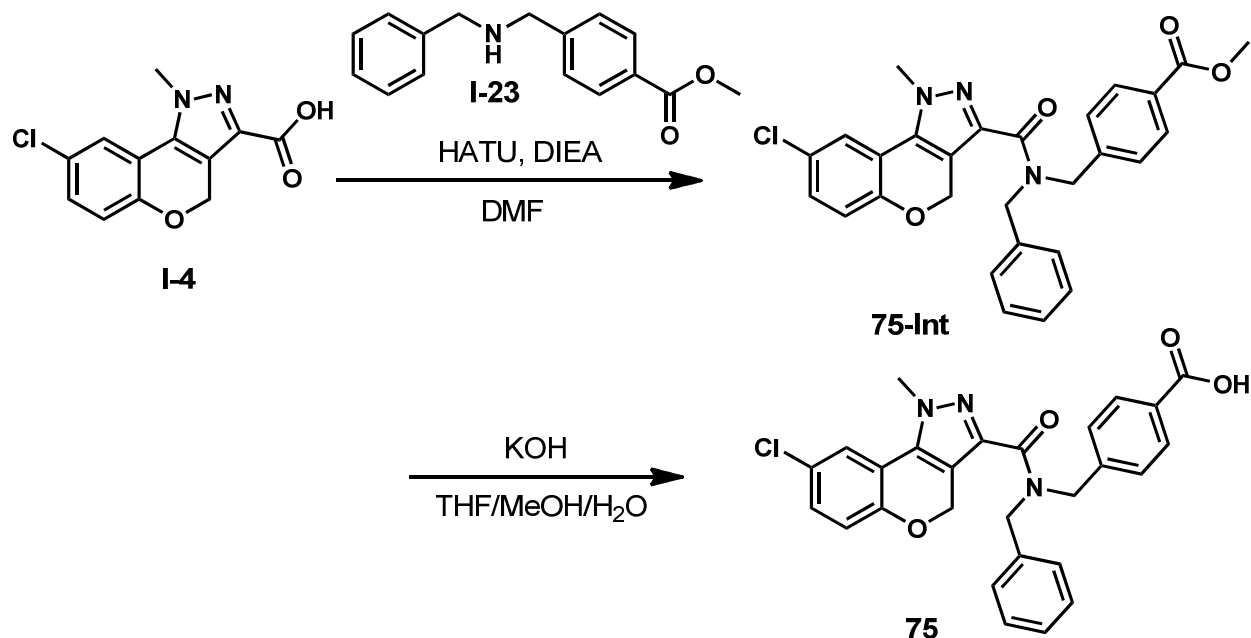
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
66		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.52 (m, 1H), 7.38 – 6.81 (m, 9H), 6.12 – 5.82 (m, 1H), 5.49 – 3.94 (m, 9H), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 549.3 / 551.3 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
67		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.12 (m, 11H), 6.14 – 5.81 (m, 1H), 5.47 – 3.82 (m, 9H), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 533,3 (M+H) ⁺ .
68		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.88 – 7.60 (m, 1H), 7.37 – 6.84 (m, 8H), 6.20 – 5.90 (m, 1H), 5.48 – 3.76 (m, 9H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 551,3 (M+H) ⁺ .

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
69		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.56 – 6.75 (m, 10H), 5.93 (m, 1H), 5.43 – 5.09 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.20 – 3.90 (m, 5H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 16.7 Hz, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 537,3 ($M+H$) $^+$.
70		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 6.72 (m, 11H), 6.09 – 5.81 (m, 1H), 5.41 – 5.21 (m, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.26 – 3.86 (m, 5H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 519,2 ($M+H$) $^+$.
71		MS (m/z): 519.2 ($M+H$) $^+$; r.t = 1.812
72		MS (m/z): 535.1 /537.1 ($M + H$) + (patrón de isótopos de cloro); Tiempo de retención = 1.771

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
73		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.62 (br s, 1H), 7.92-7.23 (m, 7H), 6.89 (app d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.58 (br s 1H, NH), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.33-3.97 (m, 5H), 3.62-3.54 (m, 2H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 555,2 ($M+H$) $^+$.
74		MS (m/z): 537.1 ($M+H$) $^+$; r.t = 1.698

Ejemplo 14

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



Paso 1

Se añadió HATU (43.1 mmol) (Oakwood) a una solución del ácido 8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-4**) (39 mmol) y DIEA (15 ml) (Aldrich) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió 4 - ((bencilamino)metil)benzoato de metilo puro (**I-23**) (39 mmol) como un aceite seguido de un enjuague de DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 hrs . La mezcla se vertió sobre hielo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O (~ 200 ml). El sólido se disolvió en DCM (~ 300 ml), se lavó con NaHCO₃ (saturado), H₂O y se secó (MgSO₄). El material crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cargado puro con enjuague de DCM, 10-100% EtOAc / hexanos), después de la eliminación del solvente, se obtuvo un aceite. El aceite se suspendió en EtOH (~ 100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo mientras se agitaba. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con EtOH frío (~ 50 ml). El filtrado se concentró (aspiradora) y la cristalización se repitió para proporcionar 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil)benzoato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 8H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.41 (m, 2H), 5.30 – 5.21 (m, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (m/z): 502.0 /504.0 (M+H)+ (patrón de isótopos de cloro).

Paso 2

Se añadió hidróxido de potasio 1.0 M (53 mmol) a una solución de 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil)benzoato de metilo (17.5 mmol) en THF (56 ml) y metanol (14 ml) y la mezcla se calentó a 50° C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente (aspiradora). El residuo crudo se diluyó con agua y la solución acuosa se acidificó con ácido acético (a pH ~ 6) resultando en un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío y se secó durante la noche en alto vacío. El sólido se recolectó y se añadió EtOH (125 ml). La mezcla se agitó a 85° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con EtOH frío (~ 75 ml) y se secó durante la noche en alto vacío para proporcionar ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil) benzoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 8H), 7.12 – 6.97(m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 2H), 5.28 – 5.21 (m, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m / z) 488.2 / 490.2 (M+H)+ (patrón de isótopos de cloro).

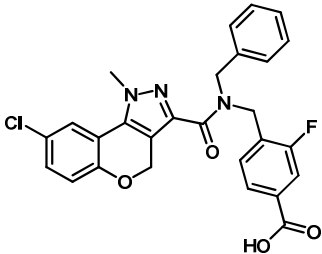
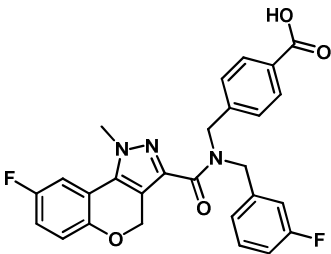
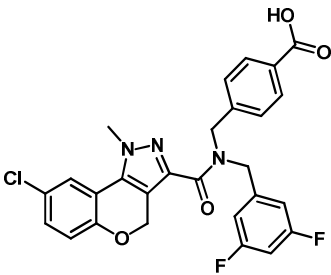
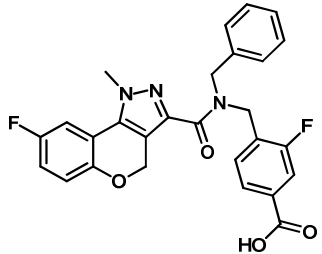
Se añadió metanol (400 ml) a una mezcla de ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (8.20 mmol) y TRIS (8.20 mmol). La reacción se calentó a 70° C durante 0.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a ultrasonidos en diclorometano (10 ml) y se concentró de nuevo. El sólido blanco resultante se secó en la bomba de vacío durante la noche. El material crudo se cristalizó suspendiendo el residuo sólido en una mezcla 4: 1 de acetonitrilo y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para proporcionar sal de TRIS del ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil) benzoico como un precipitado blanco. Punto de fusión (195.6 °C).
¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.25 – 5.14 (m, 2H), 4.61 – 4.48 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.39 (s, 7H).

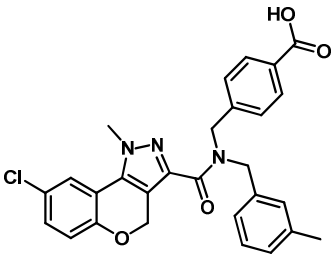
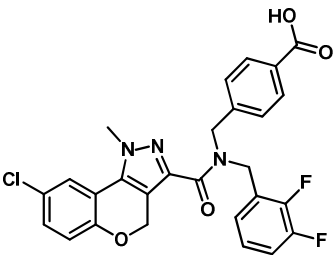
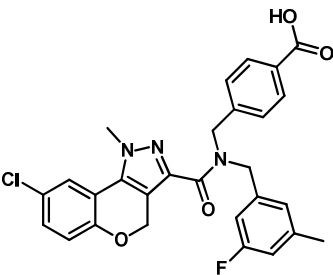
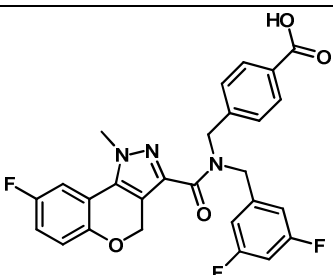
En una modalidad, se añadió ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil)benzoico (30.6 mmol) a 150 ml de acetona para proporcionar una suspensión blanca. A la suspensión se añadió gradualmente 75 ml de meglumina (34 mmol) solución de agua. La mezcla resultante se agitó a 50° C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 12 h para proporcionar sal de monohidrato de meglumina del ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol -3-carboxamido) metil)benzoico como un sólido blanco, el cual se deshidrató aproximadamente a 71° C según se determinó por DSC.

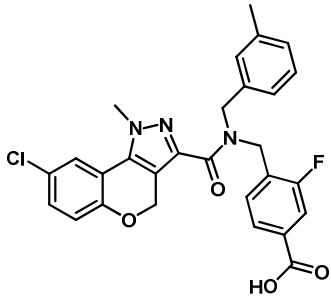
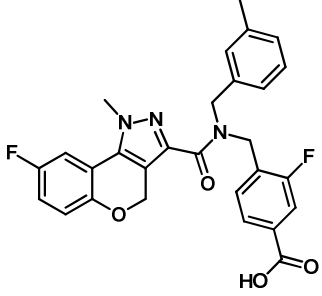
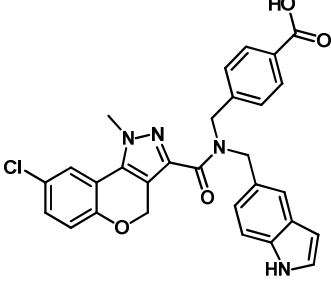
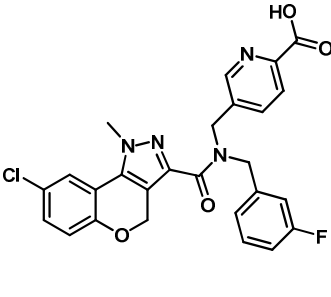
En otra modalidad, el calentamiento adicional de la sal monohidrato de meglumina a 80° C, humedad relativa del 0% en un horno durante 30 min. dio un sólido cristalino blanco que tiene un punto de fusión (T_m inicio) de 167.5° C. Alternativamente, sal monohidrato de meglumina del ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (0.1 mmol) se añadió a 1 ml 1: 1 (v / v) de acetona / agua. La mezcla resultante se equilibró a 50° C durante una semana para proporcionar un sólido blanco, el cual se deshidrató a aproximadamente 61° C según lo determinó DSC.

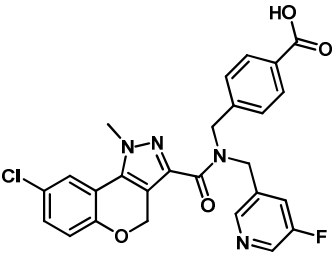
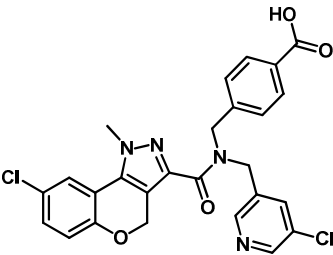
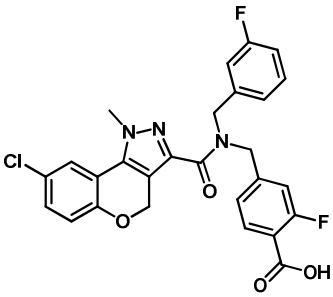
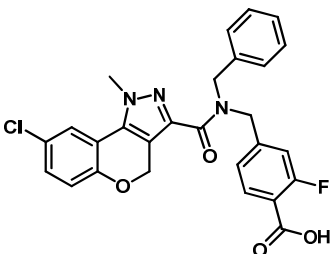
En aún otra modalidad, se añadió metanol (100 ml) al ácido 4 - ((-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno-bencil-8 N [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil)benzoico (4.1 mmol) y base de meglumina (4.1 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo a 80° C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar sal de meglumina del ácido 4 - ((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxamido) metil)benzoico como un sólido blanco. Punto de fusión (180.6° C).

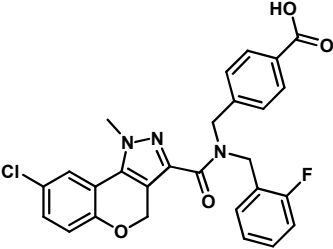
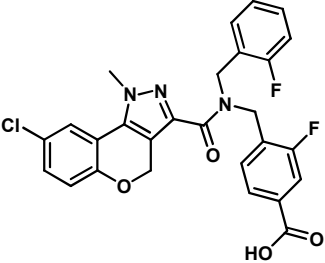
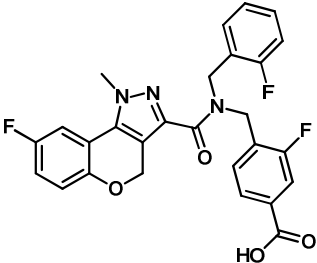
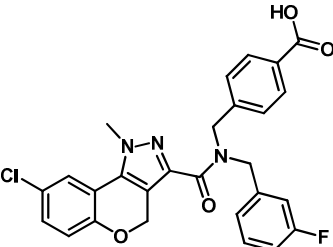
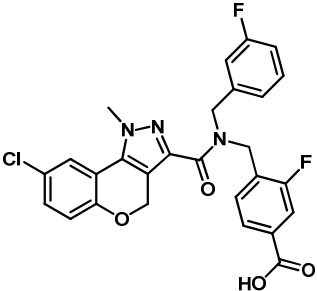
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 14** utilizando los intermedios apropiados.

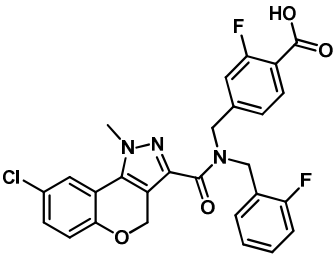
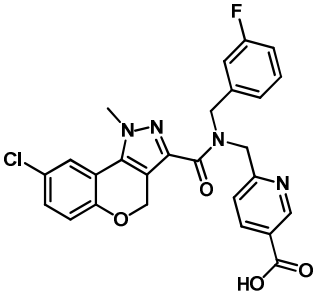
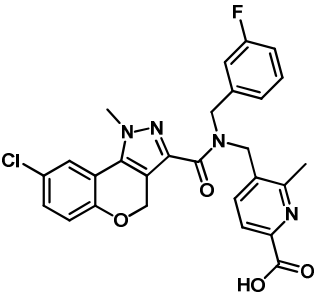
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
76		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 5.48 – 5.39 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.59 – 4.48 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506.2 / 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
77		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.19 – 7.02 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 5.33 – 5.22 (m, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 490,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
78		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 5.28 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.13 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524.2 / 526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
79		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 6H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.42 – 5.37 (m, 2H), 5.33 – 5.27 (m, 2H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 490,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
80		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 4H), 5.47 – 5.41 (m, 2H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 3H), 2.28 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 502.2 / 504.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
81		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.39 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524.2 / 526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
82		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.39 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H), 2.28 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 520.2 / 522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
83		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.90 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.20 – 6.91 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 5.37 – 5.19 (m, 2H), 4.72 – 4.52 (m, 2H), 4.12 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 508,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
84		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 5.48 – 5.39 (m, 2H), 5.34 – 5.18 (m, 2H), 4.67 – 4.46 (m, 2H), 4.21 – 3.90 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 520.2 / 522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
85		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.02 (m, 6H), 5.43 – 5.34 (m, 2H), 5.34 – 5.21 (m, 2H), 4.68 – 4.50 (m, 2H), 4.20 – 3.94 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 504,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
86		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.22 – 11.02 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 7.10 – 6.99 (m, 9.8, 2H), 6.43 – 6.37 (m, 1H), 5.51 – 5.41 (m, 2H), 5.31 – 5.16 (m, 2H), 4.66 – 4.54 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 527,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
87		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.65 – 8.53 (m, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 4H), 5.47 – 5.40 (m, 2H), 5.34 – 5.27 (m, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 507,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

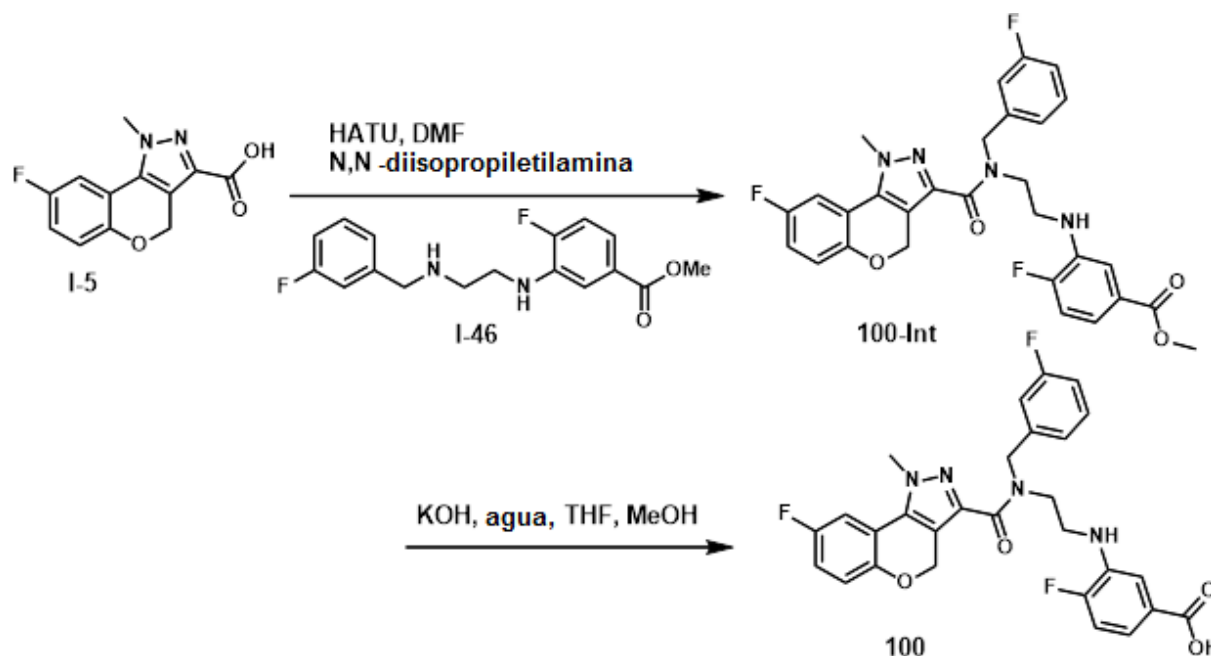
Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
88		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.24 (m, 4H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 507,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
89		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.53 – 8.40 (m, 2H), 7.93 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.22 (m, 4H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 523,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
90		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (dd, J = 8.1, 17.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.5, 6.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 22.1, 26.9 Hz, 6H), 5.44 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.12 (d, J = 15.7 Hz, 3H). MS (m/z): 524.2 / 526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).
91		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.83 (dd, J = 7.9, 17.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 4.7, 12.1, 20.5 Hz, 6H), 7.24 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 22.5 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506.2 / 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (patrón de isótopos de cloro).

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
92		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.92 (app d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.46-7.22 (m, 5 H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 5.42 (br s, 2H), 5.32 (br s, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 506.1 /508.1 ($M+H$) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
93		MS (m/z): 524.1 /526.1 ($M + H$) ⁺ (patrón de isótopos de cloro). Tiempo de retención = 1.709
94		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.03 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (m/z): 508,1 ($M+H$) ⁺ .
95		MS (m/z): 506.1 /508.1 ($M+H$) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); Tiempo de retención = 1.801
96		^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.33 (m, 1H), 7.83 (app t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.24-7.01 (m, 4H), 5.38 (br s, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.06-4.00 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (m/z): 524.1

Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
		/526.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
97		MS (<i>m/z</i>): 524.1 /526.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro); Tiempo de retención = 1.751
98		¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 9.01 (br s, 1H), 8.42 (app t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.28-6.89 (m, 6H), 5.37-5.31 (m, 4H), 4.74 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H, NMe rotamers visible). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 507.1 /509.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).
99		¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.54 (br s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.54 (app dd, <i>J</i> = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.98 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (app d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 5.24 (br s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 2.45 (app d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros. MS (<i>m/z</i>): 521.1 /523.1 (M+H) ⁺ (patrón de isótopos de cloro).

Ejemplo 15

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



5 Paso 1

Se añadió HATU (1.2 mmol) a una mezcla de ácido 8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno [4,3-c] pirazol-3-carboxílico (**I-5**) (1.1 mmol), base de Hunigs (2.4 mmol) y DMF (5 ml). Se añadió una solución de 4-fluoro-3 - ((2 - ((3-fluorobencil) amino) etil) amino) benzoato de metilo (**I-46**) (1.1 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄. El material se purificó mediante cromatografía (sílice, 0-60% acetato de etilo / hexanos) para proporcionar 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoate de metilo (**100-Int**).

Paso 2

Se añadió KOH 1N (4 mmol, 5 equiv.) a una solución de 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoato de metilo (**100-Int**) (0.80 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo crudo se diluyó con agua. La solución acuosa se

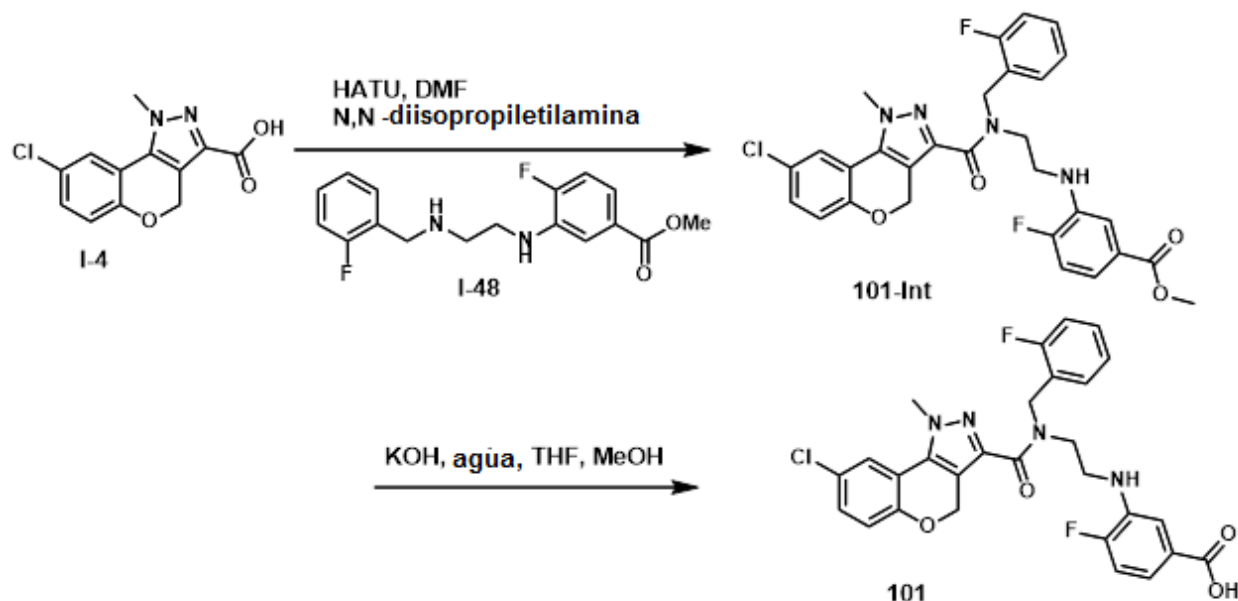
acidificó con ácido acético (pH ~ 5) para proporcionar ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico como un precipitado blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 6.82 (m, 9H), 6.11 – 5.81 (m, 1H), 5.43 – 4.70 (m, 4H), 4.15 – 3.94 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 2H). MS (*m/z*): 537.2 (M + H)⁺; r.t. = 1.618; Análisis elemental: calculado para 0.50, C₂₈H₂₂F₃N₄O * 0.52 H₂O: C, 61.65; H, 4.43; N, 10.45; Encontrado: C:61.75; H:4.21;N:10.31.

Ácido 4-Fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (7.5 mmol) a una solución de TRIS (7.5 mmol) en MeOH (400 ml). La reacción se agitó a 60° C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró y el material crudo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2x). El sólido cristalino resultante se suspendió en acetato de etilo (200 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar la sal de TRIS del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico como un sólido. Punto de fusión (160 °C). ¹H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7.62 – 6.70 (m, 10H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.45 – 5.15 (m, 2H), 4.75–4.55 (m, 2H), 4.16 – 3.5 (m, 4H), 3.41–3.39 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 13H). Análisis calculado para C₃₂H₃₄F₃N₅O₇ * 1.3 H₂O: C, 56.36; H, 5.42; N, 10.27 * 1 H₂O Encontrado: C, 56.25; H, 5.29; N, 10.32.

Una solución de L-arginina (0.20 mmol) en agua desionizada (3 ml) se añadió a una suspensión del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)benzoico (0.20 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a 70° C durante 0.5 horas y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se cristalizó suspendiendo el residuo sólido en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales para proporcionar sal de L-arginina del ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino) benzoico como un precipitado blanco. Punto de fusión (161 °C).

Ejemplo 16

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



- 5 Se preparó ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)etil)amino)-4-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 13** usando los intermedios apropiados. MS (m/z): 553.2 /555.2 ($M+H$)⁺ (patrón de isótopos de cloro); r.t. = 1.871.

10

ENSAYOS BIOLOGICOS

Ensayo de Interacción del Co-Activador Humano GST-FXR LBD

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

- Se adquirió un dominio de unión a ligando del Receptor farnesoide X humano recombinante (FXR) (aminoácidos 193 a 472) fusionado a la proteína purificada glutatión S-transferasa (GST) (GST-FXR LBD) (Invitrogen). La interacción dependiente de ligando entre GST-FXR LBD y un péptido derivado a partir del Coactivador-1 de Receptores Esteroides

(SRC-1) se monitoreó mediante Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia (FRET). GST-FXR LBD se mezcló con un péptido SRC-1 marcado con biotina (Secuencia: Biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEG -SPS-CONH₂, Péptido EE.UU.) en buffer de ensayo (Tris 50 mM · HCl, pH 7,4, NaCl 50 mM, TCEP 1 mM y albúmina de suero bovino al 0,2%) y se colocaron en 384 placas Proxi negras (Greiner Bio-One). Compuestos de Prueba (en solución DMSO) y reactivos de detección (anticuerpo marcado con anti-GST-Criptato y conjugado de Estreptavidina-XL665; CisBio) se agregaron en buffer de ensayo conteniendo KF 50 mM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2.5 horas antes de leer en un instrumento Envision (PerkinElmer) a 665 nm y 590 nm. Los resultados del ensayo HTRF se calcularon a partir de la proporción 665 nm/590 nm (proporción = (A_{665nm} / A_{590nm}) x 10⁴) y expresado como porcentaje de delta F: (proporción de la muestra— proporción negativa)/ proporción negativa *100.

Un control negativo (sin Estreptavidina-XL665) se corrió con cada ensayo y representó la fluorescencia de fondo. Un agonista FXR de referencia, ácido (E)-3-(2-cloro-4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)estiril)benzoico (Compuesto GW4064), se incluyó en cada experimento como control positivo. La eficacia de cada compuesto de prueba se comparó con aquella de GW4064. En cada concentración, la actividad relativa del compuesto de prueba se expresó como porcentaje de respuesta = (R_{muestra} – R_{DMSO}) / (R_{positivo} – R_{DMSO}), donde R_{muestra} es la respuesta de HTRF (expresado en Delta F%) para el compuesto de prueba, R_{positivo} es la respuesta máxima para GW4064 a concentraciones de saturación, y R_{DMSO} es la respuesta para control de DMSO. Los valores CE₅₀ se calcularon utilizando GraphPad Prism (Software GraphPad) utilizando el ajuste de la curva de regresión no lineal (log(agonista) vs. respuesta – pendiente variable (cuatro parámetros)).

La Tabla 1 resume los valores de CE₅₀ para los compuestos de la invención en el ensayo de interacción del co-activador GST-FXR LBD humano.

Tabla 1

Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)	Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)
1	0.0012	52	0.0026
2	0.0006	53	0.017

Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)	Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)
3	0.00051	54	0.021
4	0.00075	55	0.013
5	0.00080	56	0.040
6	0.0024	57	0.030
7	0.0010	58	0.022
8	0.0033	59	0.028
9	0.0036	60	n.d.
10	0.0017	61	0.089
11	0.0033	62	0.074
12	0.0054	63	0.0060
13	0.00080	64	0.00060
14	0.00084	65	0.007
15	0.00222	66	n.d.
16	0,0034	67	n.d.
17	0.0010	68	n.d.
18	0.0004	69	0.025
19	0.0005	70	0.081
20	0.0005	71	0.022
21	n.d.	72	0.0026
22	n.d.	73	0.020
23	n.d.	74	0.055
24	0.0032	75	0.006
25	0.0007	76	0.0096
26	n.d.	77	0.0079
27	0.0014	78	0.0083
28	0.00038	79	0.022

Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)	Número del compuesto	Ensayo de interacción del coactivador FXR (HTRF) (μM)
29	0.00067	80	0.016
30	0.00060	81	0.021
31	0.00047	82	0.012
32	0.00074	83	0.014
33	0.0015	84	0.018
34	0.0021	85	0.035
35	0,00077	86	0.012
36	0.033	87	0.028
37	0.024	88	0.015
38	0.0026	89	n.d.
39	0.0059	90	0.005
40	0.0086	91	0.0065
41	0.0040	92	0.014
42	0.0025	93	0.013
43	0.018	94	0.032
44	0.011	95	0.0035
45	0.015	96	0.0036
46	0.0032	97	0.017
47	0.00053	98	n.d.
48	0.061	99	0.029
49	0.017	100	0.024
50	0.011	101	0.0055
51	0.0098		

n.d. = sin determinar

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son únicamente para propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los

mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan como referencia para todos los propósitos.

5

10

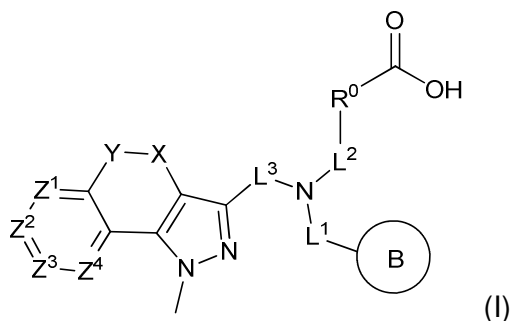
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I),



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

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

El Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o
10 cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

El Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; heterociclo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos de N, O o S; o
cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes

15 independientemente representado por R^2 ;

X es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, $^*-O(CR^4R^5)-$ o $-NR-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

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

20 L^1 es $^*1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ o $^*1-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, en donde “*1” indica el punto de unión de L^1 a N;

L^2 es $^*2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^*2-(CR^4R^5)-C(O)-$, $^*2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^*2-(CR^4R^5)_2-O-$, $^*2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $^*2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $^*2-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, o $^*2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L^2 a N;

25 L^3 es $-(CR^4R^5)-$ o $-C(O)-$;

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

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

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R^0 es el Anillo A ó alquilo C_{1-6} ;

5 El Anillo A es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo A es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representado por R^2 ;

10 El Anillo B es arilo; heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos de N, O o S; o cicloalquilo C_{3-7} ; y dicho Anillo B es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

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

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

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

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

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

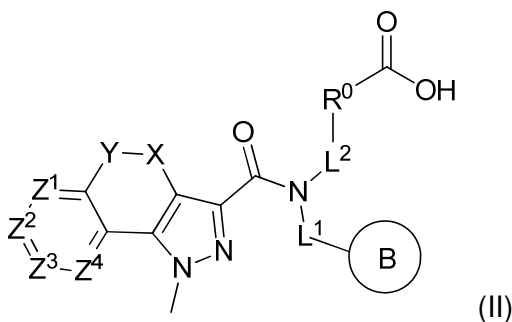
L^3 es $-C(O)-$;

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

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

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

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde,

25 R^0 es el Anillo A o alquilo C_{1-6} ; en donde el Anillo A es fenilo, piridilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R^2 ;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y cicloalquilo C₃₋₇, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R²;

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

- 5 Y es $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ o $*-O(CR^4R^5)-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son cada uno independientemente $-CR^3-$ o $-N-$;

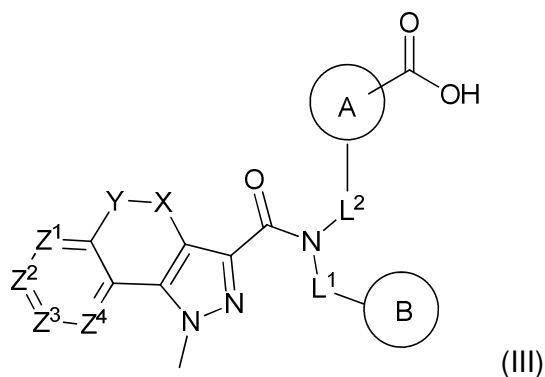
L¹ es $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ en donde “*1” indica el punto de unión de L¹ a N;

- 10 L² es $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ o $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; donde “*2” indica el punto de unión de L² a N;
- cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ halo-sustituido;
- cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆; y
- R, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

- 15 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R⁰ es seleccionado a partir de

$*^3-CH_2C(CH_3)_2-$, $*^3-CH_2CH(CH_3)-$, y $*^3-$ ciclopropano-1,1,-diilo, en donde “*3” indica el punto de unión de R⁰ a L².

- 20 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 -3, en donde el compuesto es de la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

- 25 El Anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R²;

El Anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridilo, 1*H*-indolilo, y ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R²;

L¹ es $-(CR^4R^5)-$;

5 L² se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L² a N;

X es CH₂;

10 Y se selecciona a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y $^{*}-O-CH_2-$, en donde “*” indica el punto de unión de Y al Anillo que contiene los átomos del Anillo Z;

Z¹ es CR³ o N;

Z² es CR³;

Z³ es CR³;

Z⁴ es CR³ o N;

15 cada R² es independientemente seleccionado a partir de halógeno, metilo, y trifluorometilo;

cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆; y

cada uno R⁴ y R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde Y es $-O-$.

20 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde L¹ es $-CH_2-$.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde L² se selecciona a partir de $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, y $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; en donde “*2” indica el punto de unión de L² a N;

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde L¹ es $-CH_2-$.

25 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cada R² es independientemente flúor o metilo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde cada R³ es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, flúor, cloro y metilo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

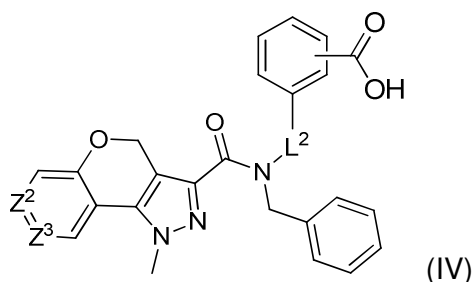
Z^1 se selecciona a partir de CH, CF, CCH₃, y N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃;

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃; y

Z^4 es CH o N.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de la Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

cada anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R², en donde R² es flúor o metilo;

L² se selecciona a partir de -CH₂-, *²-CH₂CH₂NH-, *²-CH₂CH₂O-, y *²-CH₂C(O)NH-, en donde “*2” indica el punto de unión de L² a N;

Z^2 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃; y

Z^3 se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 seleccionado a partir de:

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,8-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(N-(2-fluorobencil)-1,6-dimetil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

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

- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-7-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- 5 ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- 10 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- 15 ácido 3-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(N-bencil-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-
- 20 carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(9-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- 25 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;
- 30 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-5-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-metilbenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2-metilpropanoico;

- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 1-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)metil)ciclopropanocarboxílico;
- 5 ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;
- 10 ácido N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-metilbenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;
- 15 ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-4-fluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;
- 20 ácido 4-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-(trifluorometil)benzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;
- 25 ácido 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3,5-difluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- 30 ácido 4-(2-(N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;
- ácido 4-(2-(N-bencil-7,8-difluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)-3-fluorobenzoico;

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

- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;
- 5 ácido 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(3,5-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-bencil-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;
- 10 ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- 15 ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluoro-5-metilbencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-(3,5-difluorobencil)-8-fluoro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;
- 20 ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-metil-N-(3-metilbencil)-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((N-((1H-indol-5-il)metil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- 25 ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)picolinico;
- ácido 4-((8-cloro-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- ácido 4-((8-cloro-N-((5-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;
- 30 ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;
- ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;

N-bencil-N-(4-carbamoylbencil)-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida;

ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

5 ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico;

ácido 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

10 ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-3-fluorobenzoico

ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-2-fluorobenzoico;

15 ácido 6-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)nicotínico;

ácido 5-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)-6-metilpicolinico;

20 ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico; y

ácido 3-((2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

25 ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

30 ácido 3-(2-(7-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)benzoico;

ácido 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)acetamida)-4-fluorobenzoico;

ácido 3-(2-(8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etoxi)benzoico;

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

5 ácido 3-((2-(8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)-4-fluorobenzoico;

ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

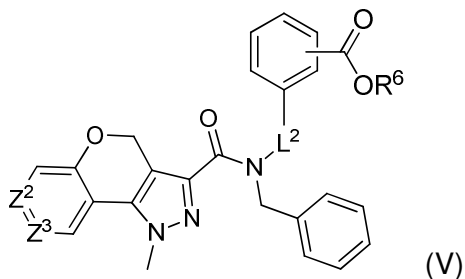
10 ácido 4-((8-cloro-N-(2-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico;

ácido 4-((8-cloro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)metil)benzoico; y

ácido 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobencil)-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamida)etil)amino)benzoico;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Un compuesto de la Fórmula (V)



(V)

20 en donde cada Anillo de fenilo es opcionalmente sustituido además por 1-2 sustituyentes independientemente representados por R², en donde R² es flúor o metilo;

L² se selecciona a partir de -CH₂-, *²-CH₂CH₂NH-, *²-CH₂CH₂O-, y *²-CH₂C(O)NH-, en donde “*²” indica el punto de unión de L² a N;

Z² se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃;

Z³ se selecciona a partir de CH, CF, CCl, y CCH₃; y

25 R⁶ es alquilo C₁₋₆.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente terapéutico.
- 10 19. Un método para tratar una afección mediada por los receptores X farnesoides (FXR) en un sujeto que sufre de la misma, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR.
- 15 21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por FXR en un sujeto.
- 20 22. El compuesto para usarse según la reivindicación 20 o el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento según la reivindicación 21, en donde dicha afección mediada por FXR es una enfermedad hepática o una enfermedad gastrointestinal.
- 25 23. El compuesto para usarse según la reivindicación 22 o el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento según la reivindicación 22, en donde dicha afección mediada por FXR es una enfermedad hepática seleccionada de colestasis intrahepática, colestasis inducida por los estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, colestasis familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria, rechazo de trasplante de hígado ductopénico, enfermedad de injerto versus hospedero asociada con trasplante de hígado, enfermedad hepática de fibrosis quística, enfermedad de hígado

graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral.

- 5 24. El compuesto para usarse según la reivindicación 22 o el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento según la reivindicación 22, en donde dicha afección mediada por FXR es una enfermedad gastrointestinal seleccionada a partir de diarrea por malabsorción primaria de ácidos biliares, diarrea por malabsorción secundaria de ácidos biliares, gastritis por reflujo de bilis, y la enfermedad inflamatoria del intestino
- 10 25. El compuesto para usarse según la reivindicación 20 o el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento según la reivindicación 21, en donde dicha afección mediada por FXR es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application IRM LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from CHIANELLI, Donatella to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 27 October 2014 (27.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIU, Xiaodong to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 30 September 2014 (30.09.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MOLTENI, Valentina to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 30 September 2014 (30.09.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from NELSON, John to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 30 September 2014 (30.09.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ROLAND, Jason to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 30 September 2014 (30.09.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from RUCKER, Paul to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 30 September 2014 (30.09.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from TULLY, David to Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 September 2014 (29.09.2014)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1(i) v)		an assignment from Novartis Institute for Functional Genomics Inc, DBA Genomics Institute of the Novartis Research Foundation to IRM LLC, dated 27 October 2014 (27.10.2014)
VIII-2-1(i))		is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TONGCO-WU, Emily
c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation
IP Services Mail Data
One Health Plaza 101/2
East Hanover, New Jersey 07936
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 March 2016 (14.03.2016)	
Applicant's or agent's file reference 55829-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/063948	International filing date (day/month/year) 04 November 2014 (04.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address TULLY, David Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc. 5300 Chiron Way Emeryville, California 95608 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address See box 3.	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 is now applicant for US only and inventor.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☒ other: TULLY, David	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Doherty Fiona e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TONGCO-WU, Emily
c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation
IP Services Mail Data
One Health Plaza 101/2
East Hanover, New Jersey 07936
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2016 (18.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 55829-WO-PCT	
International application No. PCT/US2014/063948	International filing date (day/month/year) 04 November 2014 (04.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address pip_inbox.phchbs@novartis.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 4056 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address pip_inbox.phchbs@novartis.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Laskowski Marek e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TONGCO-WU, Emily
c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation
IP Services Mail Data
One Health Plaza 101/2
East Hanover, New Jersey 07936
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 14 March 2016 (14.03.2016)	
Applicant's or agent's file reference 55829-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/063948	International filing date <i>(day/month/year)</i> 04 November 2014 (04.11.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address IRM LLC 131 Front Street PO Box HM 2899 Hamilton, HM LX Bermuda	State of Nationality US	State of Residence
	Telephone No. 858-812-1539	
	Facsimile No.	
	E-mail address pip_inbox.phchbs@novartis.com	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☒ the nationality ☒ the residence

Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 Switzerland	State of Nationality	State of Residence
	CH	CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address pip_inbox.phchbs@novartis.com ☐ Notifications by e-mail authorized		

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒	the receiving Office
☒	the International Searching Authority
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Doherty Fiona e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
--	---

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/063948

Donatella CHIANELLI

10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaodong LIU

10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: China

Valentina MOLTENI

10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

John NELSON

10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jason ROLAND

15698 Via Montecristo
San Diego,
California 92127
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Paul RUCKER

10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

David TULLY

5300 Chiron Way
Emeryville,
California 95608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 55829-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/063948	International filing date (<i>day/month/year</i>) 4 November 2014 (04-11-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 5 November 2013 (05-11-2013)
Applicant IRM LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/063948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4162 C07D471/04 C07D491/052
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/140183 A1 (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) page 1; claim 1 -----	1-25
A	WO 2009/012125 A1 (LILLY CO ELI [US]; GENIN MICHAEL JAMES [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISC) 22 January 2009 (2009-01-22) page 1 - page 2 -----	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2014

Date of mailing of the international search report

07/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/063948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007140183	A1	06-12-2007	BR PI0712262 A2 10-07-2012
			CN 101448791 A 03-06-2009
			WO 2007140183 A1 06-12-2007

WO 2009012125	A1	22-01-2009	AR 067540 A1 14-10-2009
			AT 539065 T 15-01-2012
			AU 2008276236 A1 22-01-2009
			CA 2693406 A1 22-01-2009
			CN 101743232 A 16-06-2010
			CO 6270212 A2 20-04-2011
			DK 2178851 T3 06-02-2012
			DO P2010000018 A 31-01-2010
			EA 201070148 A1 30-06-2010
			EC SP109879 A 26-02-2010
			EP 2178851 A1 28-04-2010
			ES 2376176 T3 09-03-2012
			HR P20120048 T1 29-02-2012
			JP 5373788 B2 18-12-2013
			JP 2010533722 A 28-10-2010
			KR 20100020999 A 23-02-2010
			MA 31683 B1 01-09-2010
			PE 08092009 A1 27-06-2009
			PT 2178851 E 27-02-2012
			RS 52216 B 31-10-2012
			SI 2178851 T1 29-02-2012
			SV 2010003458 A 10-01-2011
			TW 200906823 A 16-02-2009
			US 2010152166 A1 17-06-2010
			WO 2009012125 A1 22-01-2009



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/4162 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
 PCT/US2014/063948
- (22) **International Filing Date:**
 4 November 2014 (04.11.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
 61/900,013 5 November 2013 (05.11.2013) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **IRM LLC** [US/—]; 131 Front Street, PO Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM).

- (72) **Inventors; and**
 (71) **Applicants (for US only):** **CHIANELLI, Donatella** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **LIU, Xiaodong** [CN/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **MOLTENI, Valentina** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **NELSON, John** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **ROLAND, Jason** [US/US]; 15698 Via Montecristo, San Diego, California 92127 (US). **RUCKER, Paul** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).

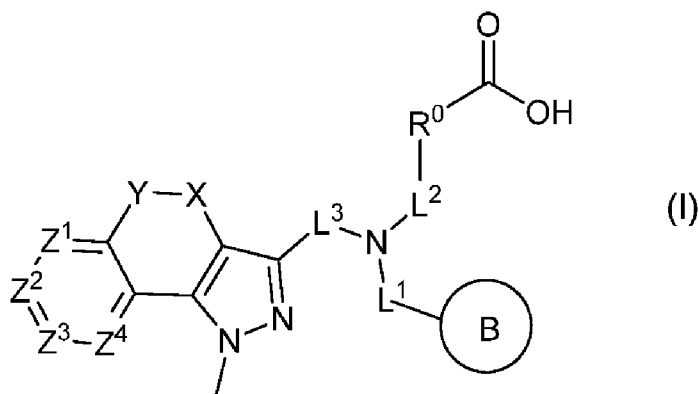
- (72) **Inventor; and**
 (71) **Applicant :** **TULLY, David** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 95608 (US).

- (74) **Agent:** **TONGCO-WU, Emily**; c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, IP Services Mail Data, One Health Plaza 101/2, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,

[Continued on next page]

- (54) **Title:** COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING FARNESOID X RECEPTORS



- (57) **Abstract:** The present invention relates to compounds of Formula I, a stereoisomer, enantiomer, a pharmaceutically acceptable salt or an amino acid conjugate thereof; wherein variables are as defined herein; and their pharmaceutical compositions, which are useful as modulators of the activity of Farnesoid X receptors (FXR).



SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING FARNESOID X RECEPTORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. provisional application serial no. 61/900,013, filed November 5, 2013, which is incorporated by reference herein in its entirety.

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for modulating the activity of farnesoid X receptors (FXRs).

BACKGROUND OF THE INVENTION

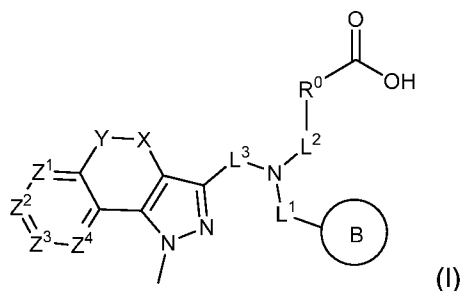
The farnesoid X receptor (FXR) is a member of the nuclear hormone receptor superfamily and is primarily expressed in the liver, kidney and intestine (see, e.g., Seol et al. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 and Forman et al. (1995) Cell 81:687-693). It functions as a heterodimer with the retinoid X receptor (RXR) and binds to response elements in the promoters of target genes to regulate gene transcription. The FXR-RXR heterodimer binds with highest affinity to an inverted repeat- 1 (IR-1) response element, in which consensus receptor-binding hexamers are separated by one nucleotide. FXR is part of an interrelated process, in that FXR is activated by bile acids (the end product of cholesterol metabolism) (see, e.g., Makishima et al. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks et al. (1999) Science 284:1365-1368, Wang et al. (1999) Mol. Cell. 3:543-553), which serve to inhibit cholesterol catabolism. See also, Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

FXR is a key regulator of cholesterol homeostasis, triglyceride synthesis and lipogenesis. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20(8): 1047-1057). In addition to the treatment of dyslipidemia, multiple indications for FXR have been described, including treatment of liver disease, diabetes, vitamin D-related diseases, drug-induced side effects and hepatitis. (Crawley, supra). While advances have been made in the development of novel FXR agonists, there remains significant room for improvement.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for modulating the activity of farnesoid X receptors (FXRs). For example, the present invention provides novel compounds that are agonists or partial agonists of FXR, and are useful as pharmaceuticals to treat FXR-mediated conditions.

In one aspect, the compounds of the invention are defined by Formula (I):



or a pharmaceutical acceptable salt thereof, wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl;

Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring A is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring B is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

X is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, $*-O(CR^4R^5)-$ or $-NR-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ or $*^1-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, wherein "*1" indicates the point of attachment of L^1 to N;

L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; wherein "*2" indicates the point of attachment of L^2 to N;

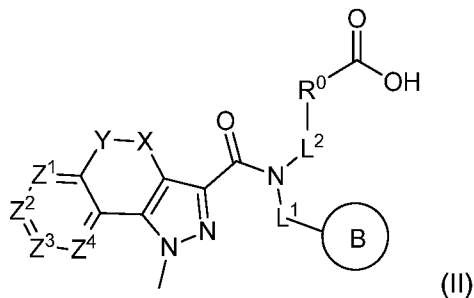
L^3 is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

each R^2 is independently halo, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

In one embodiment, the compounds of the invention are defined by Formula (II):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl; wherein Ring A is phenyl, pyridyl or cyclopropyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and C_{3-7} cycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

X is $-(CR^4R^5)-$;

Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ or $*-O(CR^4R^5)-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ wherein $*^1$ indicates the point of attachment of L^1 to N;

L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; where $*^2$ indicates the point of attachment of L^2 to N;

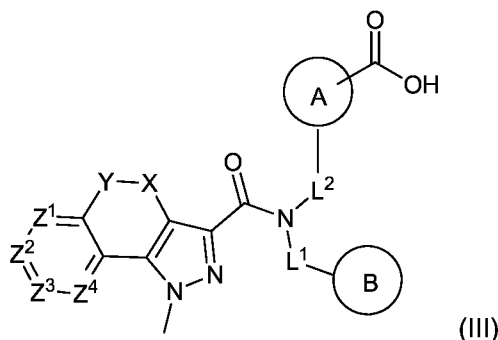
each R^2 is independently halo, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

In another embodiment, the compounds of the invention are represented by Formula

(III):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

Ring A is phenyl or pyridyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and cyclopentyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

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

L^2 is selected from $-(CH_2)-$, $*^2-CH_2C(O)NH-$, $*^2-CH(CH_3)C(O)NH-$, $*^2-CH_2C(O)NHCH_2-$, $*^2-(CH_2)_2O-$, and $*^2-(CH_2)_2NH-$; wherein $*^2$ indicates the point of attachment of L^2 to N;

X is CH_2 ;

Y is selected from $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ and $*-O-CH_2-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 is CR^3 or N;

Z^2 is CR^3 ;

Z^3 is CR^3 ;

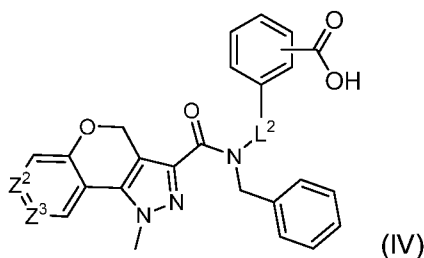
Z^4 is CR^3 or N;

5 each R^2 is independently selected from halo, methyl, and trifluoromethyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or methyl.

In yet another embodiment, the compounds of the invention are represented by Formula (IV):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

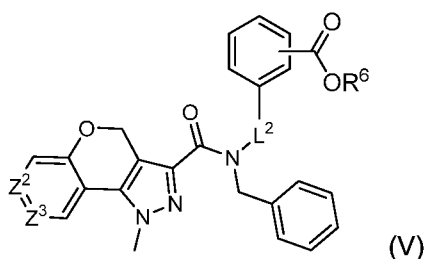
each phenyl ring is optionally further substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;

15 L^2 is selected from $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, and $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N;

Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and

Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 .

The present invention also provides a compound represented by Formula (V):



20 wherein each phenyl ring is optionally further substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;

L^2 is selected from $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, and $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N;

Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ;

25 Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and

R⁶ is C₁₋₆ alkyl.

The compounds of Formula I, II, III, IV and V, and their pharmaceutically acceptable salts exhibit valuable pharmacological properties when tested in vitro in cell-free kinase assays and in cellular assays, and are therefore useful as pharmaceuticals.

5 In one aspect, the invention relates to methods for modulating FXR in a cell, comprising contacting the cell with an effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally in combination with a second therapeutic agent.

10 In another aspect, the invention relates to methods to treat, ameliorate or prevent a FXR-mediated disorder in a subject suffering there from, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally in combination with a second therapeutic agent. The present invention also provides for the use of a compound of Formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally in combination with a
15 second therapeutic agent, in the manufacture of a medicament for treating a FXR-mediated disorder. In yet another aspect, the present invention relates to a combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second therapeutic agent. Where a second therapeutic agent is used, the second therapeutic agent may also be useful in the treatment of
20 a FXR-mediated disorder.

In one embodiment, the compounds (alone or in combination with a second therapeutic agent) are useful for treating a liver disease or a gastrointestinal disease, including but not limited to liver diseases selected from intrahepatic cholestasis, estrogen-induced cholestasis, drug-induced cholestasis, cholestasis of pregnancy, parenteral nutrition-associated cholestasis,
25 progressive familial cholestasis (PFIC), Alagille syndrome, primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis, ductopenic liver transplant rejection, liver transplant associated graft versus host disease, cystic fibrosis liver disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic liver disease, and parenteral nutrition-associated liver disease; and gastrointestinal diseases selected from bile acid malabsorption
30 (including primary bile acid diarrhea and secondary bile acid diarrhea), bile reflux gastritis, and inflammatory bowel disease such as Crohn's disease, ulcerative colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diversion colitis, indeterminate colitis and Behçet's disease.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

35 For purposes of interpreting this specification, the following definitions will apply and

whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

As used herein, "C₁₋₆ alkyl" denotes an alkyl radical having from 1 up to 6, in some cases from 1 up to 4 carbon atoms, the radicals being either linear or branched with single or multiple branching. For example, "C₁₋₆ alkyl" includes but is not limited n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl; propyl, such as n-propyl, 2-methylpropyl or isopropyl; ethyl or methyl.

As used herein, the term "alkylene" refers to divalent alkyl group as defined herein above having 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, methylene, ethylene, n-propylene, iso-propylene, n-butylene, sec-butylene, iso-butylene, tert-butylene, and the like.

As used herein, "C₃₋₇ cycloalkyl" refers to a non-aromatic saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic, bridged or spirocyclic hydrocarbon groups of 3-7 carbon ring atoms. Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl and the like.

As used herein, "halogen" or "halo" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo; and more particularly, fluoro or chloro.

As used herein, "halo C₁₋₆ alkyl" or "halo-substituted C₁₋₆ alkyl" refers to an alkyl radical, as defined above that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, and is particularly fluoro C₁₋₆ alkyl, more particularly trifluoromethyl.

As used herein, a "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are non-superimposable mirror images of one another.

As used herein, the term "amino acid conjugate" refers to conjugates of the compound of Formula I, II, III, IV or V with any suitable amino acid. Preferably, such suitable amino acid conjugates of the compound of Formula I, II, III, IV or V will have the added advantage of enhanced integrity in bile or intestinal fluids. Suitable amino acids include but are not limited to glycine, taurine and acyl glucuronide. Thus, the present invention encompasses the glycine, taurine and acyl glucuronide conjugates of the compound of Formula I, II, III, IV or V.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (e.g., antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to

those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

5 As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount of the compound of formula (I) which is sufficient to achieve the stated effect. Accordingly, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) used in for the treatment of a condition mediated by FXR will be an amount sufficient for the treatment of the condition mediated by FXR.

10 As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (e.g., humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

 As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder
15 refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or
20 disorder, either physically, (e.g., stabilization of a discernible symptom), physiologically, (e.g., stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

 As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit
25 biologically, medically or in quality of life from such treatment.

 As used herein, the term "dyslipidemia" refers to an abnormality in, or abnormal amounts of lipids and lipoproteins in the blood and the disease states resulting, caused by, exacerbated by, or adjunct to such abnormality (see, Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition or subsequent versions thereof, W.B. Saunders Publishing Company, New York,
30 NY). Disease states encompassed within the definition of dyslipidemia as used herein include hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, low plasma HDL, high plasma LDL, high plasma VLDL, liver cholestasis, and hypercholesterolemia.

 As used herein, the phrase "diseases related to dyslipidemia" as used herein refers to diseases including but not limited to atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease,
35 stroke, and hypertension. Diseases related to dyslipidemia also include metabolic diseases

such as obesity, diabetes, insulin resistance, and complications thereof.

As used herein, the term "cholestasis" refers to any condition in which the flow of bile from the liver is blocked, and may be intrahepatic (i.e., occurring inside the liver) or extrahepatic (i.e., occurring outside the liver).

5 As used herein, "liver fibrosis" includes liver fibrosis due to any cause, including but not limited to virally-induced liver fibrosis such as that due to hepatitis B and C; exposure to alcohol (alcoholic liver disease), pharmaceutical compounds, oxidative stress, cancer radiation therapy or industrial chemicals ; and diseases such as primary biliary cirrhosis, fatty liver, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, cystic fibrosis, hemochromatosis, and auto-immune hepatitis.

10 As used herein, "FXR agonist" refers to an agent that directly binds to and upregulates the activity of FXR.

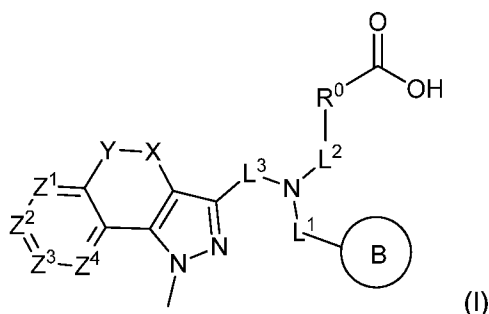
As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

15 Any definition herein may be used in combination with any other definition to describe a composite structural group. By convention, the trailing element of any such definition is that which attaches to the parent moiety. For example, the composite group alkoxyalkyl would represent an alkoxy group attached to the parent molecule through an alkyl group.

Modes of Carrying Out the Invention

20 The present invention relates to compositions and methods for FXR. Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

In a first embodiment, the compounds of the present invention are defined by Formula
25 (I):



or a pharmaceutical acceptable salt thereof, wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl;

Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring A is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

5 Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring B is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

X is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, $*-O(CR^4R^5)-$ or $-NR-$, wherein “*” indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ or $*^1-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, wherein “*¹” indicates the point of attachment of L^1 to N;

L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$,
15 $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$;
wherein “*²” indicates the point of attachment of L^2 to N;

L^3 is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

each R^2 is independently halo, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

20 R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

In a second embodiment, the compounds of the present invention are defined by Formula (I) as defined in the first embodiment, wherein

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl;

25 Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring A is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring B is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

30 X is $-(CR^4R^5)-$;

Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, or $*-O(CR^4R^5)-$, wherein “*” indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ wherein “*¹” indicates the point of attachment of L^1 to N;

35 L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; wherein “*²” indicates the point of attachment of L^2 to N;

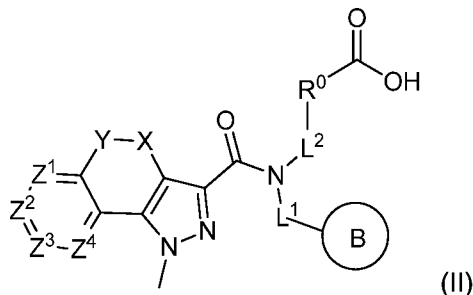
L^3 is $-C(O)-$;

each R^2 is independently halo, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl;

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

5 In a third embodiment, the compounds of the present invention are defined by Formula (II):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein,

10 R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl; wherein Ring A is phenyl, pyridyl or cyclopropyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and C_{3-7} cycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

X is $-(CR^4R^5)-$;

15 Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ or $*-O(CR^4R^5)-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ wherein $*^1$ indicates the point of attachment of L^1 to N;

L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; where $*^2$ indicates the point of attachment of L^2 to N;

20 each R^2 is independently halo, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

25 In a fourth embodiment, R^0 in any of the above embodiments is selected from $*^3-CH_2C(CH_3)_2-$, $*^3-CH_2CH(CH_3)-$, and $*^3-cyclopropane-1,1,-diyl$, wherein $*^3$ indicates the point of attachment of R^0 to L^2 .

With reference to any one of the above embodiments, Y can be selected from $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, and $*-O-CH_2-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the six membered ring containing the Z ring atoms.

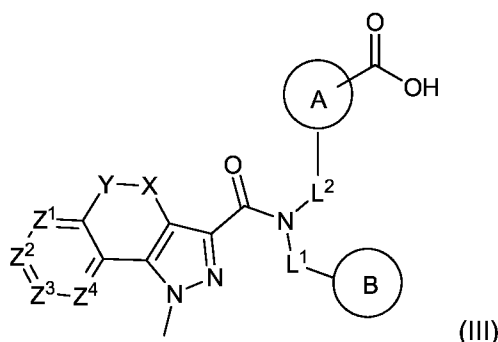
With reference to any one of the above embodiments, L^1 can be $-(CR^4R^5)-$ or $-CH_2-$.

30 In one variation, L^1 is $-(CR^4R^5)-$.

With reference to any one of the above embodiments, L^2 can be selected from $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$, wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N.

With reference to any one of the above embodiments, each R^2 when present can
 5 independently be selected from halo, methyl, and trifluoromethyl.

In a fifth embodiment, the compounds of the present invention are represented by Formula (III):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

10 Ring A is phenyl or pyridyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and cyclopentyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

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

15 L^2 is selected from $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N;

X is CH_2 ;

20 Y is selected from $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ and $^{*-}O-CH_2-$, wherein “*” indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 is CR^3 or N;

Z^2 is CR^3 ;

Z^3 is CR^3 ;

Z^4 is CR^3 or N;

25 each R^2 is independently selected from halo, methyl, and trifluoromethyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or methyl.

In a sixth embodiment, Y in any of the above embodiments is $-\text{O}-$. In an alternative embodiment, Y is $-\text{CH}_2-$. In another alternative embodiment, Y is $^*\text{-O-CH}_2-$, wherein “*” indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms.

In a seventh embodiment, L^1 in any of the above embodiments is $-\text{CH}_2-$.

5 In an eighth embodiment, L^2 in any of the above embodiments is selected from $-(\text{CH}_2)-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, and $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$; wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N.

In a ninth embodiment, L^2 in any of the above embodiments is $-(\text{CH}_2)-$.

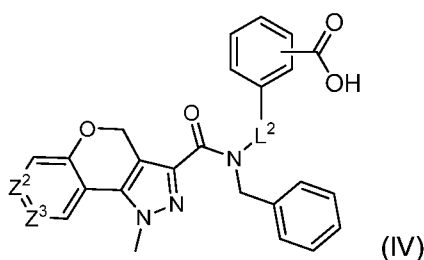
10 In a tenth embodiment, R^2 when present in any one of the above embodiments is independently fluoro or methyl. In one variation, each R^2 is fluoro. In another variation, each R^2 is methyl.

In an eleventh embodiment, R^3 in any of the above embodiments is selected from hydrogen, fluoro, chloro, and methyl.

15 In a twelfth embodiment, with reference to any one of the above embodiments, Z^1 is selected from CH, CF, CCH_3 , and N; Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and Z^4 is CH or N.

With reference to any one of the above embodiments, each of R , R^4 , R^5 and R^6 when present, can independently be hydrogen or methyl. In one variation, R , R^4 , R^5 and R^6 when present, is hydrogen.

20 In a thirteenth embodiment, the compounds of the present invention are represented by Formula (IV):



each phenyl ring is optionally further substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;

25 L^2 is selected from $-\text{CH}_2-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, and $^{*2}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, wherein “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N;

Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and

Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 .

In one embodiment, L^2 in any of the above embodiments is $-(CH_2)-$. In an alternative embodiment, L^2 is $^{*2}-(CH_2)_2NH-$. In another alternative embodiment, L^2 is $^{*2}-CH_2C(O)NH-$. In each embodiment, “*2” indicates the point of attachment of L^2 to N.

Particular compounds according to the present invention include, but are not limited to:

- 5 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-
- 10 c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1,8-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1,6-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(7-fluoro-N-(2-
- 15 fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(7-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(N-
- 20 (2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1,7-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1,6-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-6-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-
- 25 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(N-
- 30 benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinoline-3-
- 35 carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]quinoline-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-

- carboxamido)propanamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-7-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobenzyl)-1,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(N-benzyl-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-methylbenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2,2-dimethylpropanoic acid; 1-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)methyl)cyclopropanecarboxylic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-methylbenzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-dimethylbenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-4-fluorobenzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-

dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-dimethylbenzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-(trifluoromethyl)benzoic acid; 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid; 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; 4-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid; 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 4-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 4-(2-(N-benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; 4-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 4-(2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; 4-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid; 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 3-((2-(8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; 3-((2-(7,8-difluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; 4-fluoro-3-((2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; 3-((2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 3-((2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 3-((2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 3-((2-(N-benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-

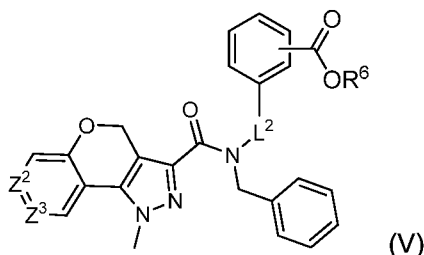
- dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid; 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3,5-difluorobenzyl)-1-methyl-1,4-
- 5 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid; 4-((8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(2,3-difluorobenzyl)-1-methyl-1,4-
- 10 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3-fluoro-5-methylbenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((N-(3,5-difluorobenzyl)-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-
- 15 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid; 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((N-((1H-indol-5-yl)methyl)-8-chloro-1-methyl-1,4-
- 20 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 5-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)picolinic acid; 4-((8-chloro-N-((5-fluoropyridin-3-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-((5-chloropyridin-3-yl)methyl)-1-methyl-1,4-
- 25 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid; 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid; N-benzyl-N-(4-carbamoylbenzyl)-8-chloro-1-methyl-
- 30 1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide; 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid; 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-
- 35 c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid; 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-
- 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid; 6-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)nicotinic acid; 5-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-6-
- 4-methylpicolinic acid; 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-
- dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; and 3-((2-(8-chloro-

N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

More particular examples of the compounds according to the present invention include but are not limited to: 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(7-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid; 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid; 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid; 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; 3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid; 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; and 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

In one embodiment, the present invention provides a compound according to any one of the above embodiments, wherein the compound is in the form of a pharmaceutically acceptable salt selected from TRIS (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), arginine, lysine, sodium and meglumine salt.

The present invention also provides a compound of Formula (V):



wherein each phenyl ring is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;

L^2 is selected from $^{*2}\text{-CH}_2\text{-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, and $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$,
wherein “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;

Z² is selected from CH, CF, CCl, and CCH₃;

Z³ is selected from CH, CF, CCl, and CCH₃; and

R⁶ is C₁₋₆ alkyl.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition
5 comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of the above
embodiments and variations or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

In yet another aspect, the present invention provides a combination comprising a
therapeutically effective amount of a compound according to any one of the above
10 embodiments and variations or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second
therapeutic agent.

In still another aspect, the invention provides a method for treating a condition mediated
by farnesoid X receptors (FXR) in a subject suffering therefrom, comprising administering to the
subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of the above embodiments
15 and variations or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally in combination with
a second therapeutic agent.

In still another aspect, the invention provides a compound according to any of the above
embodiments and variations or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally in
combination with a second therapeutic agent, for use in treating a condition mediated by FXR.

20 In yet another aspect, the invention provides the use of a compound of any one of the
above embodiments and variations or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
optionally in combination with a second therapeutic agent, for the preparation of a medicament
for the treatment of a condition mediated by FXR in a subject.

In one embodiment, the condition mediated by FXR with respect to any of the above
25 methods, uses or combinations, is a liver disease or a gastrointestinal disease. For example,
the compounds of the invention may be used for treating a liver disease mediated by FXR,
wherein the liver disease is selected from cholestasis (e.g., intrahepatic cholestasis, estrogen-
induced cholestasis, drug-induced cholestasis, cholestasis of pregnancy, parenteral nutrition-
associated cholestasis, progressive familial cholestasis (PFIC)); Alagille syndrome, primary
30 biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis, ductopenic liver transplant rejection, liver
transplant associated graft versus host disease, cystic fibrosis liver disease, non-alcoholic fatty
liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic liver disease, and
parenteral nutrition-associated liver disease. The compounds of the invention may be also be
used for treating a gastrointestinal disease mediated by FXR, wherein the gastrointestinal
35 disease is selected from bile acid malabsorption (including primary bile acid diarrhea and

secondary bile acid diarrhea), bile reflux gastritis, and inflammatory bowel disease such as Crohn's disease, ulcerative colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diversion colitis, indeterminate colitis and Behçet's disease.

More particularly, the condition mediated by FXR is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH). With reference to combination therapies of the invention, the other therapeutic agent can also be useful in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

In one embodiment, the compounds of the invention are administered enterally; and more particularly, orally.

Unless specified otherwise, the term "compounds of the present invention" refers to compounds of Formula I, II, III, IV or V, pharmaceutically acceptable salt thereof, prodrugs, and inherently formed moieties (e.g., polymorphs, solvates and/or hydrates). The compounds of the present invention may be stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), and may be a mixture of stereoisomers or a single stereoisomer. The compounds of the present invention may also be tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions). Further compounds of the invention are detailed in the Examples, *infra*.

Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (R)- or (S)-. The present invention is meant to include all possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (R)- and (S)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl and ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^3H , ^{13}C , and ^{14}C , are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^2H or ^3H), detection or imaging techniques, such as

positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can
5 generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^2H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example
10 increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the Formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified
15 isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium
20 incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Isotopically-labeled compounds of Formula I, II, III, IV and V can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to
25 those described in the accompanying Examples and Processes using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

30 Compounds of the invention, i.e. compounds of Formula I, II, III, IV and V that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of Formula I, II, III, IV or V by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution
35 compounds of Formula I, II, III, IV or V with the co-crystal former under crystallization conditions

and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (R)-, (S)- or (R,S)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (R)- or (S)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in cis- (Z)- or trans- (E)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (cis or trans) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof. Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, e.g., by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, e.g., by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, e.g., tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-O,O'-p-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, e.g., high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Pharmacology and Utility

The compounds of Formula I, II, III, IV and V in free form or in salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. FXR modulating properties, e.g. as indicated in in vitro and/or in vivo tests as provided in the next sections, and are therefore indicated for therapy in treating a disorder which may be treated by modulating FXR, such as those described below.

With the development of the first synthetic FXR ligand GW4064 as a tool compound (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), and the development of the semisynthetic artificial bile acid ligand 6- α -ethyl-CDCA, the effects of superstimulation of FXR by potent agonists could be analyzed. It was shown that both ligands induce bile flow in bile duct ligated animals. In addition to choleretic

effects, hepatoprotective effects could also be demonstrated (Pellicciari et al., J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu et al., J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687). This hepatoprotective effect was further narrowed down to an anti-fibrotic effect that results from the repression of Tissue Inhibitors of Matrix-Metalloproteinases, TIMP-1 and 2, the induction of collagen-deposit resolving Matrix-Metalloproteinase 2 (MMP-2) in hepatic stellate cells and the subsequent reduction of alpha-collagen mRNA and Transforming growth factor beta (TGF-beta) mRNA which are both pro-fibrotic factors by FXR agonists (Fiorucci et al., Gastroenterology 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci et al., Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314(2), 584-595).

The anti-fibrotic activity of FXR is at least partially mediated by the induction of PPAR γ , a further nuclear receptor, with which anti-fibrotic activity is associated (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli et al., Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra et al., Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272). Furthermore, anti-cholestatic activity was demonstrated in bile-duct ligated animal models as well as in animal models of estrogen-induced cholestasis (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313(2), 604-612).

Genetic studies demonstrate that in hereditary forms of cholestasis (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis = PFIC, Type I - IV), either nuclear localization of FXR itself is reduced as a consequence of a mutation in the FIC1 gene (in PFIC Type I, also called Byler's Disease) (Chen et al., Gastroenterology. 2004, 126(3), 756-64; Alvarez et al., Hum. Mol. Genet. 2004; 13(20), 2451-60) or levels of the FXR target gene encoding MDR-3 phospholipid export pump are reduced (in PFIC Type III). Taken together, there is a growing body of evidence that FXR binding compounds will demonstrate substantial clinical utility in the therapeutic regimen of chronic cholestatic conditions such as Primary Biliary Cirrhosis (PBC) or Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) (reviewed in: Rizzo et al., Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005, 5(3), 289-303; Zollner, Mol. Pharm. 2006, 3(3), 231-51, Cai et al., Expert Opin. Ther. Targets 2006, 10(3), 409-421).

Furthermore, FXR seems to be involved in the regulation of many diverse physiological processes which are relevant in the etiology and for the treatment of diseases as diverse as cholesterol gallstones, metabolic disorders such as Type II Diabetes, dyslipidemias or obesity, chronic inflammatory diseases such as Inflammatory Bowel Diseases or chronic intrahepatic forms of cholestasis and many others diseases (Claudel et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2005, 25(10), 2020-2030; Westin et al., Mini Rev. Med. Chem. 2005, 5(8), 719-727).

FXR has also been shown to be a key regulator of serum triglycerides (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6), 513-22). Recent reports indicate that activation of FXR by synthetic agonists leads to significant reduction of serum triglycerides, mainly in the form of reduced VLDL, but also to reduced total

serum cholesterol (Figge et al., J. Biol. Chem. 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006, 290(4), E716-22). However, the lowering of serum triglycerides is not a stand-alone effect. Treatment of db/db or ob/ob mice with synthetic FXR agonist GW4064 resulted in marked and combined reduction of serum triglycerides, total
5 cholesterol, free fatty acids, and ketone bodies such as 3-OH Butyrate. Moreover, FXR activation engages with the intracellular insulin signaling pathway in hepatocytes, resulting in reduced output of glucose from liver gluconeogenesis but concomitant increase in liver glycogen. Insulin sensitivity as well as glucose tolerance were positively impacted by FXR treatment (Stayrook et al., Endocrinology 2005, 146(3), 984-91 ; Zhang et al., Proc. Natl. Acad.
10 Sci. USA 2006, 103(4), 1006-1011 ; Cariou et al., J. Biol. Chem. 2006, 281 , 11039- 11049; Ma et al., J. Clin. Invest. 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval et al., Biochimie 2005, 87(1), 93-98).

The compounds of the invention are also useful for the treatment of gastrointestinal diseases, including but not limited to bile acid malabsorption (including primary bile acid
15 diarrhea and secondary bile acid diarrhea), bile reflux gastritis and inflammatory bowel diseases (IBD). Bile acid malabsorption, which leads to excessive fecal bile acid excretion and diarrhea in patients, is characterized by a cycle wherein the feedback regulation of bile acid synthesis is interrupted, resulting in additional bile acid production. Feedback regulation of bile acid synthesis is under the control of an endocrine pathway, wherein activation of the nuclear
20 bile acid receptor FXR induces enteric expression of fibroblast growth factor 15 (FGF15) in rodents or FGF19 in humans. In liver, FGF15 or FGF19 act together with FXR-mediated expression of small heterodimer partner to repress bile acid synthesis (Jung et al., Journal of Lipid Research 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 11(7):426-34 (2014)).

25 In another embodiment, the compounds according to the invention are useful for beneficially altering lipid profiles, including but not limited to lowering total cholesterol levels, lowering LDL cholesterol levels, lowering VLDL cholesterol levels, raising HDL cholesterol levels, and/or lowering triglyceride levels. Thus, the present invention provides a method for treating FXR mediated conditions such as dyslipidemia and diseases related to dyslipidemia
30 comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a subject in need thereof.

In a further embodiment, the compound or pharmaceutical composition is used for treating a disease selected from the group consisting of lipid and lipoprotein disorders such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis as a clinically manifest
35 condition which can be ameliorated by FXR's beneficial effect on raising HDL cholesterol,

lowering serum triglycerides, increasing conversion of liver cholesterol into bile acids and increased clearance and metabolic conversion of VLDL and other lipoproteins in the liver.

In one further embodiment, said compound and pharmaceutical composition are used for the preparation of a medicament where the combined lipid lowering, anti-cholestatic and anti-fibrotic effects of FXR-targeted medicaments can be exploited for the treatment of liver
5 steatosis and associated syndromes such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), or for the treatment of cholestatic and fibrotic effects that are associated with alcohol-induced cirrhosis, or with viral-borne forms of hepatitis.

FXR seems also to be involved in the control of antibacterial defense in the intestine
10 (Inagaki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(10), 3920- 3905), and may have a beneficial impact in the therapy of Inflammatory Bowel Disorders (IBD), particularly those forms where the upper (ileal) part of the intestine is affected (e.g. ileal Crohn's disease) because this seems to be the site of action of FXR's control on bacterial growth. In IBD, the desensitization of the adaptive immune response is somehow impaired in the intestinal immune system.

Bacterial overgrowth might then be the causative trigger towards establishment of a chronic
15 inflammatory response. Hence, dampening of bacterial growth by FXR-borne mechanisms might be a key mechanism to prevent acute inflammatory episodes. Thus, the invention also relates to a compound according to formula (I) or a pharmaceutical composition comprising said compound for treating a disease related to Inflammatory Bowel Diseases such as Crohn's
20 disease or ulcerative colitis. FXR-mediated restoration of intestinal barrier function and reduction in non-commensal bacterial load is believed to be helpful in reducing the exposure of bacterial antigens to the intestinal immune system and can therefore reduce inflammatory responses.

The invention further relates to a compound or pharmaceutical composition for the
25 treatment of obesity and associated disorders such as metabolic syndrome (combined conditions of dyslipidemias, diabetes and abnormally high body-mass index), which can be overcome by FXR-mediated lowering of serum triglycerides, blood glucose and increased insulin sensitivity and FXR-mediated weight loss. The compounds or pharmaceutical composition of the present invention are also useful in the preparation of a medicament for
30 treating clinical complications of Type I and Type II Diabetes such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD).

Furthermore, conditions and diseases which result from chronic fatty and fibrotic degeneration of organs due to enforced lipid and specifically triglyceride accumulation and subsequent activation of profibrotic pathways may also be treated by applying the compounds
35 or pharmaceutical composition of the present invention. Such conditions and diseases

encompass Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and chronic cholestatic conditions in the liver, glomerulosclerosis and diabetic nephropathy in the kidney, macular degeneration and diabetic retinopathy in the eye and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease in the brain or diabetic neuropathies in the peripheral nervous system.

- 5 Examples of other FXR-mediated disease include drug-induced bile duct injury, bile duct obstruction, gallstones, cholelithiasis, liver fibrosis, liver cirrhosis, alcohol-induced cirrhosis, dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes, diabetic nephropathy, colitis, newborn jaundice, prevention of kernicterus, veno-occlusive disease, portal hypertension, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, intestinal bacterial overgrowth, erectile dysfunction, and other FXR-
10 mediated conditions leading to extrahepatic cholestasis.

Administration and Pharmaceutical Compositions

- In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such
15 as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization
20 and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc.

In a particular embodiment, the pharmaceutical composition is formulated for oral administration. Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

- 25 a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;
 b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also
 c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired
30 d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or
 e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the

5 manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets.

10 These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in

15 the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with

20 water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure

25 and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a

30 compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and

35 predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, e.g., to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, e.g., for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, e.g., for the treatment of skin cancer, e.g., for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein, a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurized container, pump, spray, atomizer or nebulizer, with or without the use of a suitable propellant.

Dosage forms for the topical or transdermal administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants that may be desirable.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this invention, excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

Powders and sprays can contain, in addition to a compound of this invention, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

Transdermal patches have the added advantage of providing controlled delivery of a compound of the present invention to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispersing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate of such flux can be controlled by either providing a rate controlling membrane or dispersing the active compound in a polymer matrix or gel.

Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, solutions and the like, are also contemplated as being within the scope of this invention.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds. Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (e. g., vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable in vitro and in vivo tests using advantageously mammals, e.g., mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied in vitro in the form of solutions, e.g., aqueous solutions, and in vivo either enterally, parenterally, advantageously intravenously, e.g., as a suspension or in aqueous solution. The dosage in vitro may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount in vivo may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention

may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V, and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition mediated by FXR. Products provided as a combined preparation include a composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V, and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of Formula I, II, III, IV or V and the other therapeutic agent(s) in separate form, e.g. in the form of a kit.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V, and another therapeutic agent(s). It is contemplated that the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V in combination with a naturally occurring non-toxic bile acid, such as ursodeoxycholic acid, as an aid in preventing possible depletion of fat-soluble vitamins secondary to treatment with an FXR agonist. Accordingly, the compounds of the invention may be administered concurrently with the naturally occurring non-toxic bile acid, either as separate entities or as a single formulation comprising a compound of Formula I, II, III, IV or V, and naturally occurring bile acid.

Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of Formula I, II, III, IV or V. In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (e.g. in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other

therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, e.g. during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

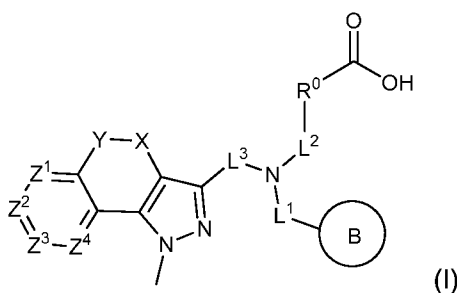
Accordingly, the invention provides for the use of a compound of Formula I, II, III, IV or V for treating a disease or condition mediated by FXR, wherein the medicament is prepared for administration, or administered with, another therapeutic agent. The invention also provides a compound of Formula I, II, III, IV or V for use in a method of treating a disease or condition mediated by FXR, wherein the compound of Formula I, II, III, IV or V is prepared for administration, or administered with, another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by FXR, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration, or administered with, a compound of Formula I, II, III, IV or V.

The invention also provides for the use of a compound of Formula I, II, III, IV or V for treating a disease or condition mediated by FXR, wherein the patient has previously (e.g. within 24 hrs) been treated with another therapeutic agent. Alternatively, the invention provides for the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by FXR, wherein the patient has previously (e.g. within 24 hrs) been treated with a compound of Formula I, II, III, IV or V.

Additional Embodiments

The present invention further encompasses additional embodiments described herein.

Embodiment 1. A compound according to formula (I), or a pharmaceutical acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof,



wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl; wherein

Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R^2 ;

wherein L^3 and R^0 can be attached to the same or different ring atoms of Ring A; and the C_{1-6} alkyl is optionally substituted by 1 to 2 C_{1-6} alkyl;

Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; each of which

5 is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R^2 ;

X is (CR^4R^5) or $C(O)$;

Y is O, (CR^4R^5) , $*O(CR^4R^5)$ or NR, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently CR^3 or N;

10 L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ or $*^1-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, wherein $*^1$ indicates the point of attachment of L^1 to N;

L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)$; wherein $*^2$ indicates the point of attachment of L^2 to N;

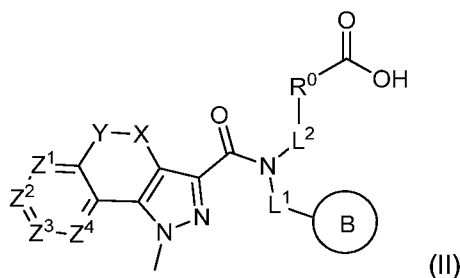
15 L^3 is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

each R^2 is independently halo, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

20 Embodiment 2. A compound according to embodiment 1, or a salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein the compound is represented by Formula (II),



wherein

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl; wherein

25 Ring A is selected from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and C_{3-7} cycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-3 substituents each independently represented by R^2 ; wherein L^3 and R^0 can be attached to the same or different ring atoms of Ring A; and the C_{1-6} alkyl is optionally substituted by 1-2 C_{1-6} alkyl;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1*H*-indolyl, and C_{3-7} cycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each

30 independently represented by R^2 ;

X is (CR^4R^5) ;

Y is O, (CR⁴R⁵) or *O(CR⁴R⁵), where "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z¹, Z², Z³, and Z⁴ are each independently CR³ or N;

L¹ is -(CR⁴R⁵)₁₋₂;

5 L² is *²-(CR⁴R⁵)₁₋₂-, *²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-, *²-(CR⁴R⁵)₂-O-, or *²-(CR⁴R⁵)₂-NR-; where "*" indicates the point of attachment of L² to N; and

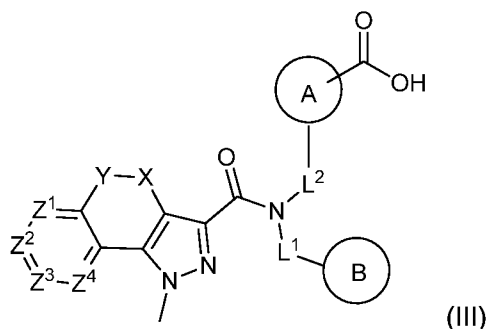
each R² is independently halo, hydroxyl, C₁₋₆ alkyl, or halo-substituted C₁₋₆ alkyl;

each R³ is independently hydrogen, halo, or C₁₋₆ alkyl;

R, R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or C₁₋₆ alkyl.

10 **Embodiment 3.** A compound according to embodiment 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein R⁰ is selected from *³-CH₂C(CH₃)₂-, *³-CH₂CH(CH₃)-, and *³-cyclopropane-1,1-diyl-, wherein "*" indicates the point of attachment of R⁰ to L².

15 **Embodiment 4.** A compound according to embodiment 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein the compound is represented by Formula (III):



wherein

20 Ring A is phenyl or pyridyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R²;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and cyclopentyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R²;

L¹ is -(CR⁴R⁵)₁₋₂;

25 L² is selected from *²-(CH₂)₂-, *²-CH₂C(O)NH-, *²-CH(CH₃)C(O)NH-, *²-CH₂C(O)NHCH₂-, *²-(CH₂)₂O-, and *²-(CH₂)₂NH-; wherein "*" indicates the point of attachment of L² to N;

X is CH₂;

Y is selected from O, CH₂, C(CH₃)₂, and *O-CH₂, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z¹ is CR³ or N;

Z^2 is CR^3 ;

Z^3 is CR^3 ;

Z^4 is CR^3 or N; and

each R^2 is independently selected from halo, methyl, and trifluoromethyl;

5 each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or methyl.

Embodiment 5. A compound according to any one of embodiments 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein Y is O.

10 Embodiment 6. A compound according to any one of embodiments 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein L^1 is $-CH_2-$.

Embodiment 7. A compound according to any one of embodiments 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein L^2 is selected from $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; wherein " ^{*2} " indicates the point of attachment of L^2 to N.

15 Embodiment 8. A compound according to any one of embodiments 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein L^2 is $^{*2}-(CH_2)-$.

Embodiment 9. A compound according to any one of embodiments 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein each R^2 is independently fluoro or methyl.

20 Embodiment 10. A compound according to any one of embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein each R^3 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, and methyl.

Embodiment 11. A compound according to any one of embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof, wherein

25 Z^1 is selected from CH, CF, CCH_3 , and N;

Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ;

Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and

Z^4 is CH or N.

30 Embodiment 12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1-11 and a pharmaceutically acceptable carrier.

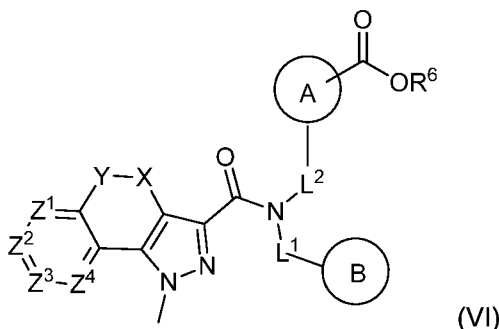
Embodiment 13. A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1-11, and a second therapeutic agent being useful in the treatment of cholestasis, intrahepatic cholestasis, estrogen-induced cholestasis,

drug-induced cholestasis, cholestasis of pregnancy, parenteral nutrition-associated cholestasis, primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), progressive familial cholestasis (PFIC), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), drug-induced bile duct injury, gallstones, liver cirrhosis, alcohol-induced cirrhosis, cystic fibrosis, bile duct obstruction, cholelithiasis, liver fibrosis, dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes, diabetic nephropathy, colitis, newborn jaundice, prevention of kernicterus, veno-occlusive disease, portal hypertension, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, intestinal bacterial overgrowth, or erectile dysfunction.

Embodiment 14. A method for treating a condition mediated by farnesoid X receptors (FXR) in a subject suffering therefrom, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of embodiments 1-11, or a pharmaceutical composition thereof, and optionally in combination with a second therapeutic agent.

Embodiment 15. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to any one of embodiments 1-11 for use in the treatment of a condition mediated by FXR.

Embodiment 16. A compound of Formula (VI)



wherein:

Ring A is phenyl or pyridyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, and cyclopentyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents each independently represented by R^2 ;

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

L^2 is selected from $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; wherein ^{*2} indicates the point of attachment of L^2 to N;

X is CH_2 ;

Y is selected from O, CH_2 , $C(CH_3)_2$, and $^*O-CH_2$, wherein ** indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 is CR^3 or N;

Z^2 is CR^3 ;

Z^3 is CR^3 ;

Z^4 is CR^3 or N;

each R^2 is independently selected from halo, methyl, and trifluoromethyl.;

5 each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl;

each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or methyl; and

R^6 is C_{1-6} alkyl.

Embodiment 17. The compound according to embodiment 16, wherein Y is O.

Embodiment 18. The compound according to embodiment 16, wherein L^1 is $-CH_2-$.

10 Embodiment 19. The compound according to embodiment 16, wherein L^2 is selected from $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; wherein ^{*2} indicates the point of attachment of L^2 to N; and more particularly, wherein L^2 is $-CH_2-$.

Embodiment 20. The compound according to embodiment 16, wherein each R^2 is independently fluoro or methyl.

15 Embodiment 21. The compound according to embodiment 16, wherein each R^3 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, and methyl.

Embodiment 22. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid, comprising the step of reacting 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid with 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol in a solvent such as a methanol:dichloromethane solvent (1:1 by volume).

20

Embodiment 23. A crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid produced according to embodiment 22; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 125 °C as determined by differential scanning calorimetry.

25

Embodiment 24. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid in a solvent such as methanol with aqueous L-arginine; and (ii) optionally, further crystallizing the solid obtained from (i) in a solvent such as an acetonitrile: methanol solvent (2:1 by volume).

30

Embodiment 25. A crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido) acetamido)benzoic acid produced according to embodiment 24; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 206 °C as determined by differential scanning calorimetry.

5 Embodiment 26. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido) acetamido)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido) acetamido)benzoic acid in a solvent such as methanol with aqueous L-lysine; and (ii) optionally, further crystallizing
10 the solid obtained in (i) in a solvent such as acetonitrile.

Embodiment 27. A crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido) acetamido)benzoic acid produced according to embodiment 26.

15 Embodiment 28. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid, comprising the step of reacting 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid with 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol in a solvent such as methanol.

20 Embodiment 29. A crystalline form of 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid produced according to embodiment 28; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 160 °C as determined by differential scanning calorimetry.

25 Embodiment 30. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid in a solvent such as methanol with aqueous L-arginine; and (ii) optionally, further crystallizing the solid obtained from (i) in a solvent such as
30 acetonitrile.

Embodiment 31. A crystalline form of 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid produced according to embodiment 30; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 161 °C as determined by differential scanning calorimetry.

Embodiment 32. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid, comprising the step of reacting 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid in a solvent such as methanol with aqueous L-arginine.

Embodiment 33. A crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid produced according to embodiment 32; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 206 °C as determined by differential scanning calorimetry.

Embodiment 34. A method for preparing a crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid in a solvent such as methanol with aqueous sodium hydroxide; and (ii) optionally, further crystallizing the solid obtained in (i) in a solvent such as acetonitrile.

Embodiment 35. A crystalline form of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid produced according to embodiment 34; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 161 °C as determined by differential scanning calorimetry.

Embodiment 36. A method for preparing a crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid, comprising the step of reacting 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid with 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol in a solvent such as methanol.

Embodiment 37. A crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid produced according to embodiment 36; and more particularly, wherein said crystalline form has a melting point of about 195.6 °C as determined by differential scanning calorimetry.

Embodiment 38. A method for preparing a crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid in a solvent such as acetone with aqueous meglumine; and (ii) optionally, further comprising heating the solid obtained in (i) at a temperature ranging from 60-90 °C (e.g., about 80 °C).

Embodiment 39. A crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid produced according to embodiment 38, step (i) having a dehydration point at about 71 °C as determined by differential scanning calorimetry; or obtained upon further heating in step (ii) having a melting point of about 167.5 °C as determined by differential scanning calorimetry.

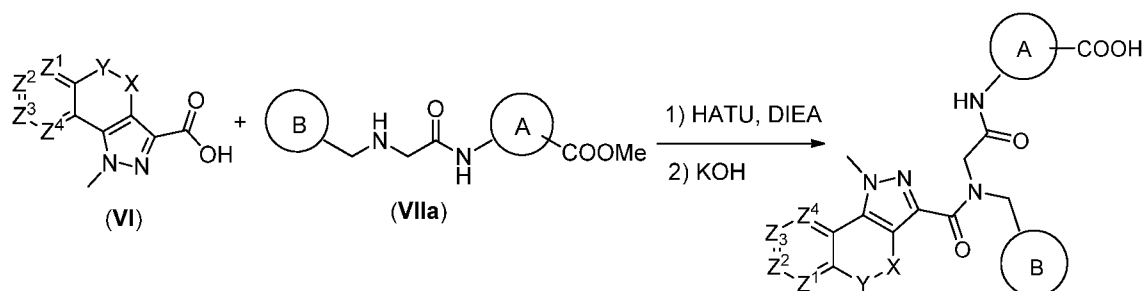
Embodiment 40. A method for preparing a crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid, comprising the step of: (i) reacting 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid and meglumine in a solvent such as methanol; and (ii) further comprising heating the reactants at a temperature ranging from 60-90 °C.

Embodiment 41. A crystalline form of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid produced according to embodiment 40; and more particularly, wherein the crystalline form has a melting point of about 180.6 °C as determined by differential scanning calorimetry.

Processes for Making Compounds of the Invention

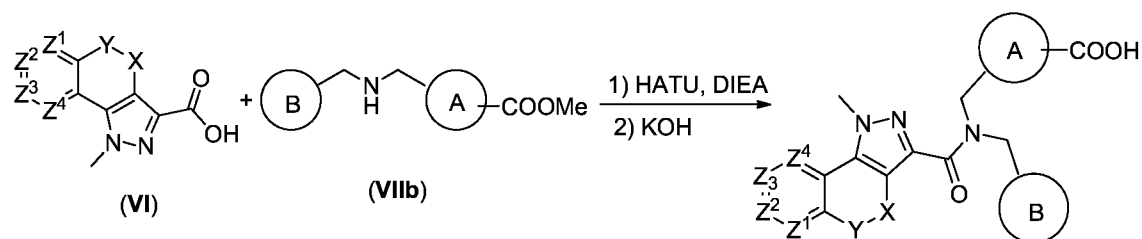
The compounds of the present invention may be prepared by the routes described in the following schemes or in the Examples. All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context.

Compounds of Formula (I) wherein L¹ is methyl, L² is *²-CH₂C(O)NH-, L³ is C(O) and R⁰ is Ring A may be prepared according to Scheme 1:



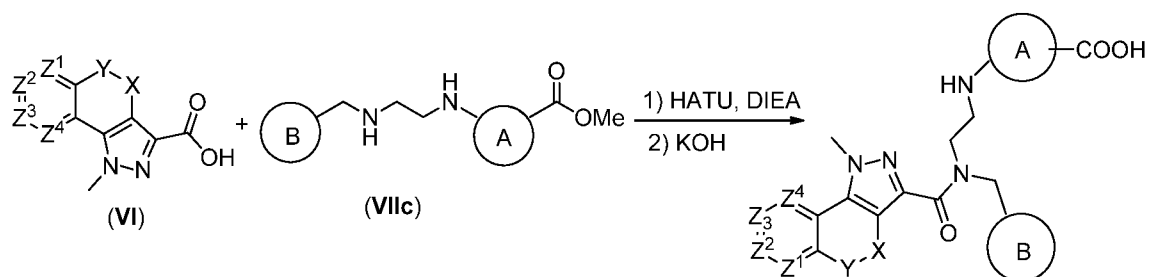
Scheme 1

Compounds of Formula (I) wherein L¹ is methyl, L² is *²-CH₂C(O)NH-, L³ is C(O) and R⁰ is Ring A may be prepared according to Scheme 2:



Scheme 2

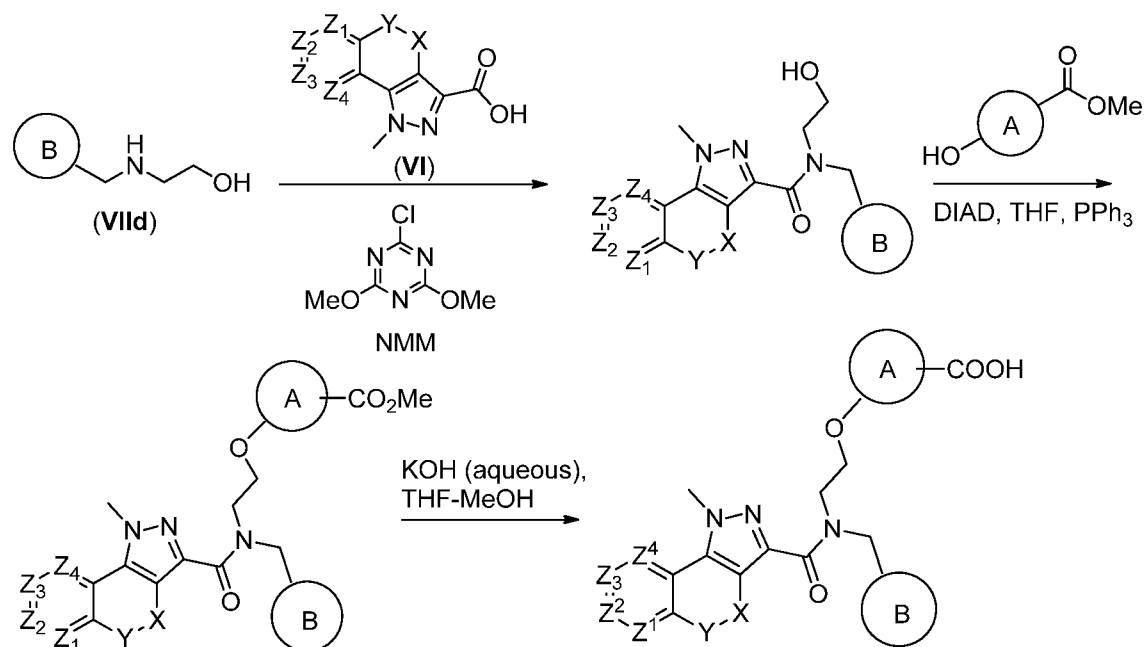
Compounds of Formula (I) wherein L^1 is methyl, L^2 is $^{*2}-(CH_2)_2NH-$, L^3 is $C(O)$ and R^0 is Ring A may be prepared according to Scheme 3:



5

Scheme 3

Compounds of Formula (I) wherein L^1 is methyl, L^2 is $^{*2}-(CH_2)_2O-$, L^3 is $C(O)$ and R^0 is Ring A may be prepared according to Scheme 4:

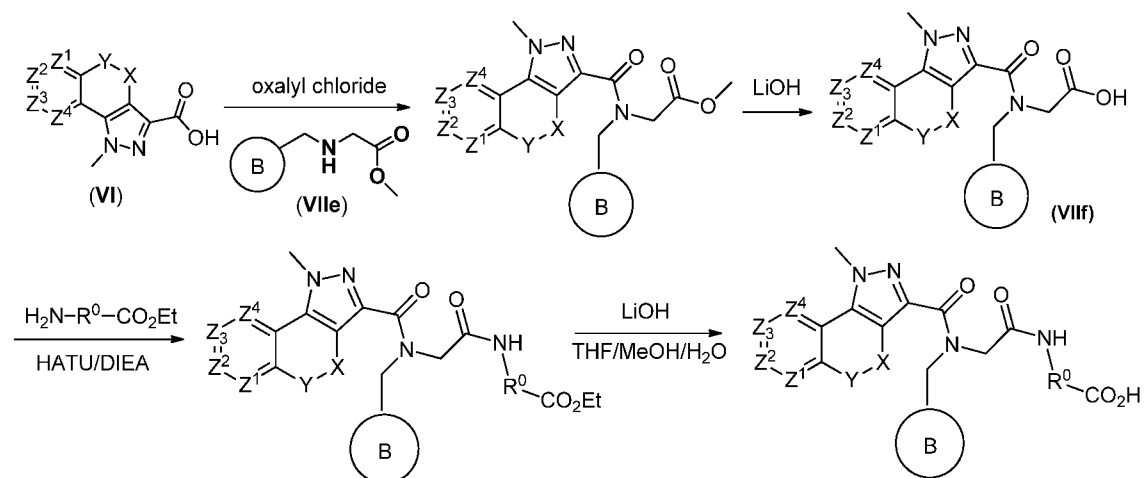


10

Scheme 4

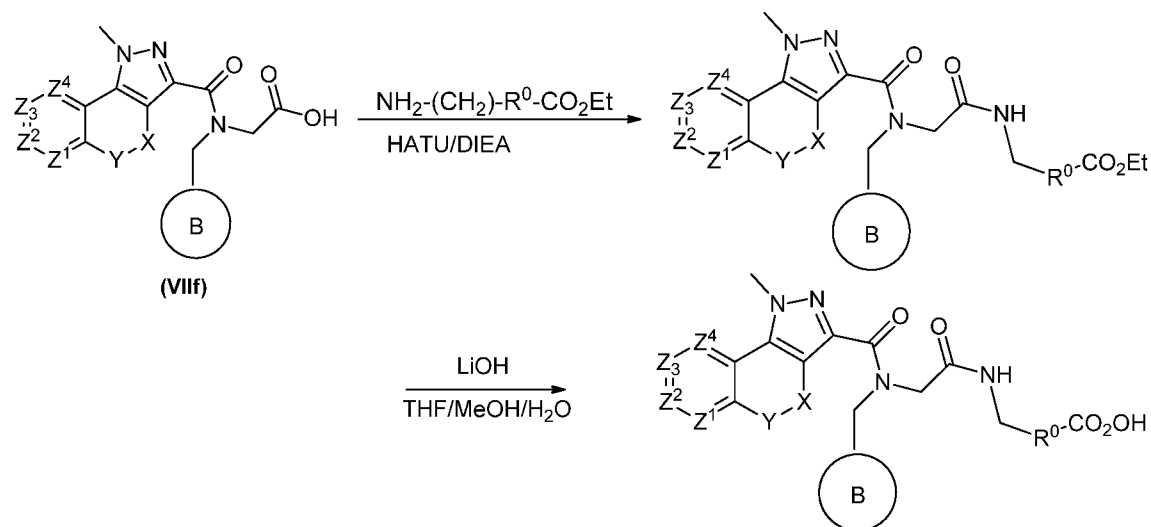
Compounds of Formula (I) wherein L^1 is methyl, L^2 is $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, L^3 is $C(O)$ and R^0

is C₁₋₆alkyl may be prepared according to Scheme 5:



Scheme 5

Compounds of Formula (I) wherein L¹ is methyl, L² is ^{*}2-(CH₂)-C(O)NH(CH₂), L³ is C(O)
 5 and R⁰ is Ring A may be prepared according to Scheme 6:

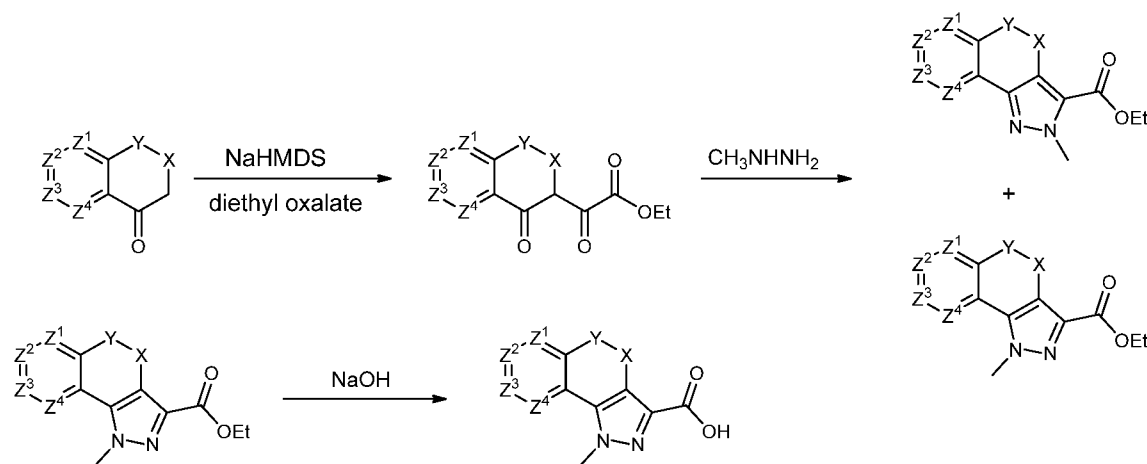


Scheme 6

In each of the above Schemes 1-6, X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, A and B are as defined in any of
 10 the above embodiments. Generally, the tricyclic core (VI) is coupled to an amide side chain (VIIa, VIIb, VIIc, VIId or VIIe) with or without the use of a suitable amide coupling agent such as HATU; followed by hydrolysis to provide a compound of Formula (I).

In each of the above Schemes 1-5, the tricyclic core (VI) may be prepared according to Scheme 7 wherein X, Y, Z¹, Z², Z³ and Z⁴ are as defined in any of the above embodiments.

Typical conditions are exemplified in the syntheses of ethyl 2-(6-chloro-4-oxochroman-3-yl)-2-oxoacetate (**I-1**), ethyl 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylate (**I-3**) and 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**), *infra*.

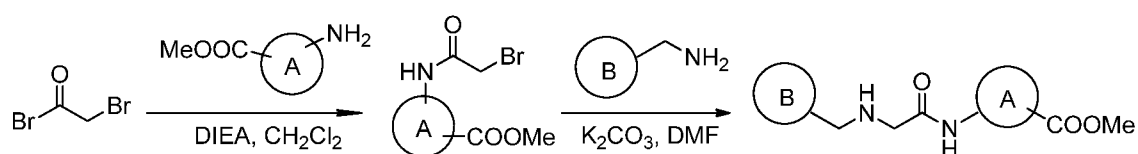


5

Scheme 7

In the above Scheme 1, the amide side chain (**VIIa**) may be prepared according to Scheme 8, wherein A and B are as defined in any of the above embodiments. Typical conditions are exemplified in the synthesis of methyl 4-fluoro-3-(2-((3-fluorobenzyl)amino)acetamido)benzoate (**I-16**), *infra*.

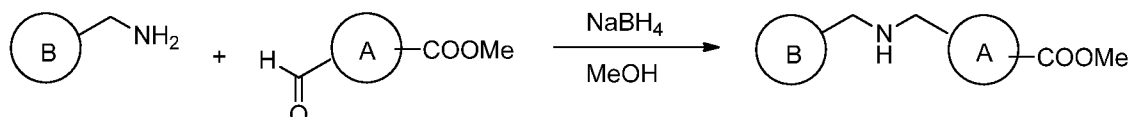
10



Scheme 8

In the above Scheme 2, the amide side chain (**VIIb**) may be prepared according to Scheme 9, wherein A and B are as defined in any of the above embodiments. Typical conditions are exemplified in the synthesis of methyl 4-((benzylamino)methyl)benzoate (**I-23**), *infra*.

15

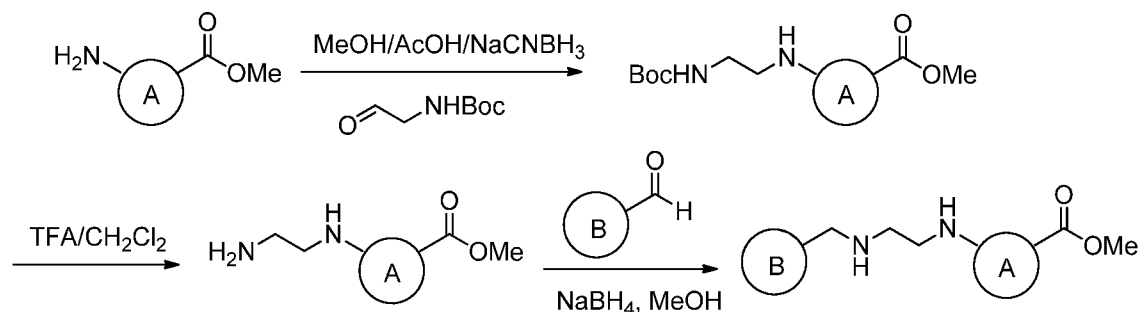


Scheme 9

In the above Scheme 3, the amide side chain (**VIIc**) may be prepared according to Scheme 10, wherein A and B are as defined in any of the above embodiments. Typical conditions are exemplified in the synthesis of methyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)benzoate (**I-23**), *infra*.

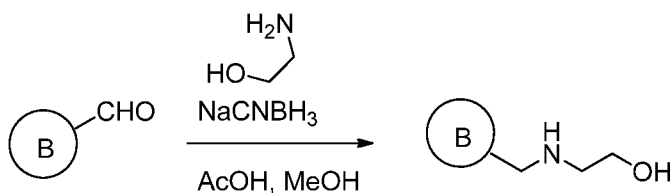
20

amino)-4-fluorobenzoate (**I-44**), methyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-fluorobenzoate (**I-45**) and methyl 4-fluoro-3-((2-((3-fluorobenzyl)amino) ethyl)amino)benzoate (**I-46**), *infra*.



Scheme 10

- 5 In the above Scheme 4, the amide side chain (**VIIId**) may be prepared according to Scheme 11, wherein B is as defined in any of the above embodiments. Typical conditions are exemplified in the synthesis of 2-((2-fluorobenzyl)amino)ethanol (**I-72**), *infra*.



Scheme 11

- 10 Each reaction step can be carried out in a manner known to those skilled in the art. For example, a reaction can be carried in the presence of a suitable solvent or diluent or of mixture thereof. A reaction can also be carried, if needed, in the presence of an acid or a base, with cooling or heating, for example in a temperature range from approximately -30 °C to approximately 150 °C. In particular examples, a reaction is carried in a temperature range from approximately 0 °C to 100 °C, and more particularly, in a temperature range from room temperature to approximately 80 °C, in an open or closed reaction vessel and/or in the atmosphere of an inert gas, for example nitrogen.

- 15 The invention also relates to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ. Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods

generally known to those skilled in the art. Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, e.g. using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

In the reactions described, reactive functional groups, for example hydroxyl, amino,
5 imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, may be protected to avoid their unwanted participation in the reactions. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (e.g. by enzymatic cleavage). Conventional protecting groups may be used in accordance with
10 standard practice (see e.g., T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry," 4th Ed., Wiley-Interscience, 2006, and subsequent versions thereof).

All the above-mentioned process steps mentioned herein before and hereinafter can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents,
15 including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, e.g. in the H⁺ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190 °C, including, for example,
20 from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into
25 the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers. Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallization and/or chromatographic
30 separation, for example over silica gel or by e.g. medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallization, or by chromatography over optically active column materials.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic

5 hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic or heteroaromatic nitrogen bases, for example pyridine or N-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic

10 anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt

15 thereof, or as prodrug derivatives thereof. When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto. As used herein, the terms "salt" or "salts" refers to an acid

20 addition or base addition salt of a compound of the invention. "Salts" include in particular "pharmaceutical acceptable salts". The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable.

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may

25 be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, e.g. the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates,

30 such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, e.g. by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of

35 the present invention containing acid and basic salt-forming groups, e.g. a free carboxy group and a free amino group, may be formed, e.g. by the neutralization of salts, such as acid

addition salts, to the isoelectric point, e.g. with weak bases, or by treatment with ion exchangers. Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable
5 basic agent.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlorotheophyllinate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate,
10 hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

15 Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid,
20 toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and
25 copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include
30 isopropylamine, benzathine, choline, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

Other pharmaceutically acceptable salts can be derived from L-arginine, TRIS (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), adipic acid (adipate), L-ascorbic acid (ascorbate), capric acid (caprate), sebacic acid (sebacate), 1-hydroxy-2-naphthoic acid (xinafoate), L-glutamic acid

(glutamate), glutaric acid (glutarate), triphenylacetic acid (trifenatate) and galactaric acid/mucic acid (mucate).

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 21st Ed., Pharmaceutical Press 2011; and in "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (2nd Rev. Ed., Wiley-VCH 2011, and subsequent versions thereof).

The present invention also provides pro-drugs of the compounds of the present invention that converts in vivo to the compounds of the present invention. A pro-drug is an active or inactive compound that is modified chemically through in vivo physiological action, such as hydrolysis, metabolism and the like, into a compound of this invention following administration of the prodrug to a subject. The suitability and techniques involved in making and using pro-drugs are well known by those skilled in the art. Prodrugs can be conceptually divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. (See, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001, and subsequent versions thereof). Generally, bioprecursor prodrugs are compounds, which are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound that contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity.

Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, e.g., that improve uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, and any released transport moiety is acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, e.g., certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects,

increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (e.g., stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of (a) hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids (e.g., a carboxylic acid having at least one lipophilic moiety), or (b) carboxylic acid groups with lipophilic alcohols (e.g., an alcohol having at least one lipophilic moiety, for example aliphatic alcohols).

Exemplary prodrugs are, e.g., esters of free carboxylic acids and S-acyl derivatives of thiols and O-acyl derivatives of alcohols or phenols, wherein acyl has a meaning as defined herein. Suitable prodrugs are often pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, e.g., alkyl esters, cycloalkyl esters, alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted alkyl esters, such as the ω -(amino, mono- or di-alkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl) alkyl esters, the α -(alkanoyloxy, alkoxycarbonyl or di-alkylaminocarbonyl) alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art. In addition, amines have been masked as arylcarbonyloxymethyl substituted derivatives which are cleaved by esterases *in vivo* releasing the free drug and formaldehyde (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989), and subsequent versions thereof). Moreover, drugs containing an acidic NH group, such as imidazole, imide, indole and the like, have been masked with N-acyloxymethyl groups (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and subsequent versions thereof). Hydroxy groups have been masked as esters and ethers. EP 039,051 (Sloan and Little) discloses Mannich-base hydroxamic acid prodrugs, their preparation and use.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water. The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

Compounds of the invention in unoxidized form may be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride,

tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

EXAMPLES

5 The examples provided herein are offered to illustrate but not limit the compounds of the invention, as well as the preparation of such compounds and intermediates. It is understood that if there appears to be a discrepancy between the name and structure of a particular compound, the structure is to be considered correct as the compound names were generated from the structures. All the variables are as defined herein.

10 All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl Science of Synthesis volumes 1-48, Georg Thieme Verlag, and subsequent versions thereof). Furthermore, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

15 Temperatures are given in degrees Celsius. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g., microanalysis and spectroscopic characteristics, e.g., MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

Unless mentioned otherwise, melting points were calculated by differential scanning calorimetry (DSC) using TA Q2000 or TA Discovery differential scanning calorimeters at a scanning rate of 10° C/min. The accuracy of the measured sample temperature is generally within about $\pm 1^\circ\text{C}$.

25 NMR and LC-MS methodologies are well-known in the art. The methods described herein are merely illustrative, and are not considered limiting.

NMR. NMR spectra were recorded on either a Bruker AVANCE-400 operating at a proton frequency of 400.13 MHz equipped with a 5mm QNP cryoprobe ($^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}/^{31}\text{P}$); or a Bruker AVANCE-600 spectrometer operating at a frequency of 600.13 MHz equipped with a 5 mm Z-gradient TCI cryoprobe or a 5-mm TXI cryoprobe. Unless otherwise indicated, samples were acquired at a temperature of 300°K, and spectra were referenced to the appropriate solvent peak.

LC-MS Methods. Mass spectra were acquired on LC-MS systems using electrospray, chemical and electron impact ionization methods from a range of instruments. Typical methods are described below.

Method 1:

5 Waters Acquity Binary Gradient Pump; Waters Acquity PDA Detector. Waters Auto sampler; Waters Quattro micro API Mass Spectrometer with ESI and APCI ion source; UPLC Column: Waters Acquity; BEH; C18 1.7 μ m 50x2.1 mm ; Mobile Phase: (A) H₂O + 0.025% TFA and (B) Acetonitrile + 0.025% TFA. Gradient: 0.4mL/min, initial 15% B ramp to 95% B over 3.0 mins, then hold until 4.0 mins, return to 15% B at 4.1 mins until end of run, then equilibrated
10 the column for 2.0 mins. MS Scan: 100 to 1000 amu in 0.5 seconds per channel; Diode Array Detector: 200 nm and 400 nm.

Method 2:

Waters Acquity Binary Gradient Pump; Waters Acquity PDA Detector. Waters Auto sampler; Waters Quattro micro API Mass Spectrometer with ESI and APCI ion source; UPLC
15 Column: Waters Acquity; BEH; C18 1.7 μ m 50x2.1 mm; Mobile Phase: (A) H₂O + 0.025%TFA and (B) Acetonitrile + 0.025% TFA. Gradient: 0.4mL/min, initial 20% B ramp to 90% B over 2.0 mins, then hold until 4.0 mins, return to 20% B at 4.1 mins until end of run, then equilibrated the column for 2.0 mins. MS Scan: 100 to 1000amu in 0.5 seconds per channel; Diode Array Detector: 200 nm and 400 nm.

20 **Method 3:**

Agilent 1200sl/ 6140 system; UPLC Column: Waters Acquity; HSS T3; C18 1.8 μ m 50x2.0 mm; Mobile Phase: (A) H₂O + 0.05% TFA and (B) Acetonitrile + 0.035%TFA. Gradient: 0.9mL/min, initial 10% B ramp to 100 % B over 1.95 mins, then return to 10% B at 2.00 mins until end of run. MS Scan: 100 to 1000 amu in 0.5 seconds per channel; Diode Array Detector:
25 190 nm and 400 nm; Drift tube temperature: 50°C and N₂ gas flow:40 Psi for ELSD Detector.

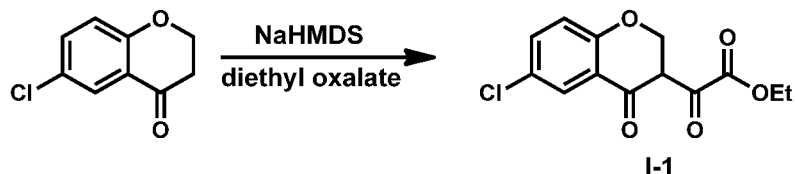
Method 4:

Agilent 1100sl/ 1946 system; UPLC Column: Waters Atlantis; C18 1.8 μ m 50x2.0 mm ; Mobile Phase: (A) H₂O + 0.05% TFA and (B) Acetonitrile + 0.035% TFA. Gradient: 1.0 mL/min, initial 10% B ramp to 90 % B over 3.00 mins, then return to 10% B at 3.5 mins until end
30 of run. MS Scan: 100 to 1000 amu in 0.5 seconds per channel; Diode Array Detector: 190 nm and 400nm; Drift tube temperature: 50°C and N₂ gas flow:40Psi for ELSD Detector.

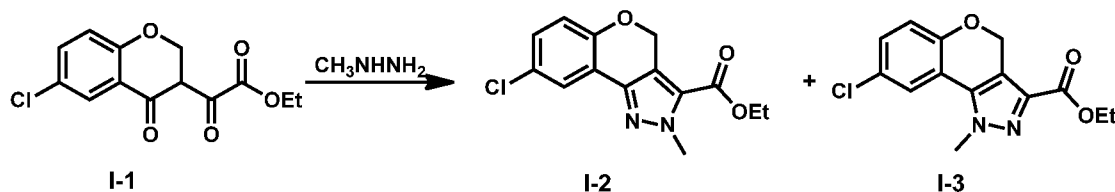
Analytical method: WATERS ZQ SHIMADZU LEAP CTC, ZORBAX SB-C8 30*4.6mm,3.5 μ m, UV1:220 nm, UV 2:254 nm, A:H₂O(0.03%TFA), B:CH₃CN(0.05%TFA), Flow: 2.000 (ml/min), Time/%B: 0/5, 1.90/95, 2.30/95, 2.31/5, 2.50/5.

Abbreviations

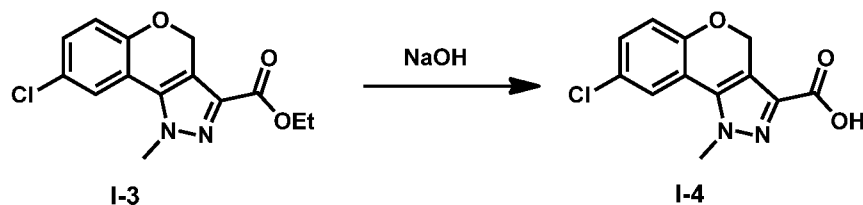
	Boc	tertiary butyl carboxy
	br	broad
	d	doublet
5	dd	doublet of doublets
	DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
	DIEA	diethylisopropylamine
	DMF	N,N-dimethylformamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
10	ESI	electrospray ionization
	EtOAc	ethyl acetate
	HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate
	hr(s)	hour(s)
15	HPLC	high pressure liquid chromatography
	LCMS	liquid chromatography and mass spectrometry
	MeOH	methanol
	MS	mass spectrometry
	m	multiplet
20	mg	milligram
	min(s)	minute(s)
	ml	milliliter
	mmol	millimol
	m/z	mass to charge ratio
25	NaHDMS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
	NMM	N-methylmorpholine
	NMR	nuclear magnetic resonance
	PPh ₃	triphenylphosphine
	r.t.	retention time
30	s	singlet
	t	triplet
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	TRIS	(2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol)
35	Tris·HCl	aminotris(hydroxymethyl)methane hydrochloride

Intermediates**Ethyl 2-(6-chloro-4-oxochroman-3-yl)-2-oxoacetate (I-1)**

A solution of 6-chloro-2,3-dihydrochromen-4-one (109 mmol) in THF was treated with a solution of NaHMDS (60 mL, 120 mmol, 1.1 eq., 2M in THF) in THF at -78°C under nitrogen. After stirring for 30 min, diethyl oxalate (22 mL, 163 mmol, 1.5 eq.) was added at -78°C dropwise and then stirred for 1 hr at room temperature. Subsequently the reaction was quenched with 1N HCl until the pH value was adjusted to 3. The resulting mixture was extracted with EtOAc (200 mL $\times$ 3). The combined organic phase was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed in vacuo to give **I-1** as a yellow solid. MS (m/z): 283 ($M+H$)⁺.

Ethyl 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylate (I-3)

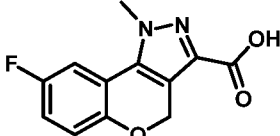
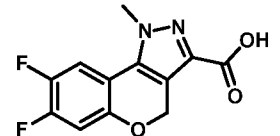
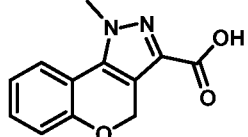
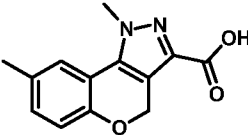
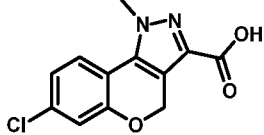
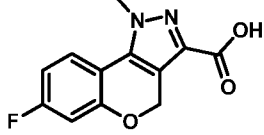
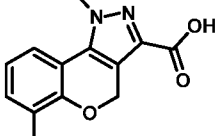
To a warm solution of **I-1** (109 mmol) in ethanol was added 1-methylhydrazine (109 mmol,) and the solution was stirred for 12 hrs at room temperature. After the solvent was removed in vacuo, the residue was purified by column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 95:5) to give **I-2** and the desired product **I-3** as a yellow solid. ¹H-NMR: (300MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (m/z): 293 ($M+H$)⁺.

8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (I-4)

To a solution of **I-3** (44 mmol) in 100 mL of THF/water (4:1) was added NaOH (89 mmol, 2 eq.) and the mixture was heated at 60°C for 8 hrs. Subsequently the resulting white solid was filtrated and washed with methanol and the solid was treated with 100 mL of 1 N HCl. The

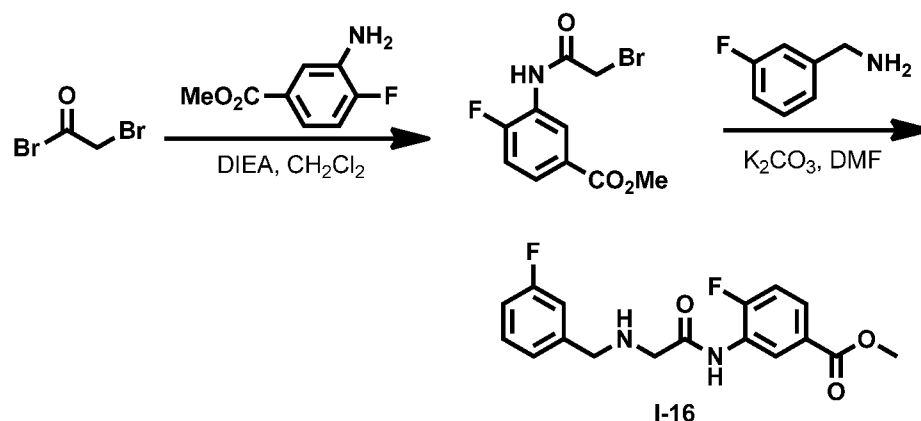
resulting solid was collected by filtration, washed with methanol thoroughly and dried in vacuum to give **I-4** as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 13.05 (brs, 1H), 7.72(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.7 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.19 (s, 3H). MS (m/z): 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-4** using the appropriate reagents.

Compound	Structure	Characterization Data
I-5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.57 (dd, J = 3.0, 9.3 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.18 (s, 3H).
I-6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.82 (dd, J = 8.8, 11.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.2, 11.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-7		Commercial
I-8		MS (m/z): 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
I-9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.81 – 7.73 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).
I-11		MS (m/z): 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compound	Structure	Characterization Data
I-12		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 11.0, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (s, 3H).
I-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.69 (s, 1H), 7.06 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
I-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.51 (d, J = 2.4, 1H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
I-15		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 2.3, 10.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.10 (s, 3H).

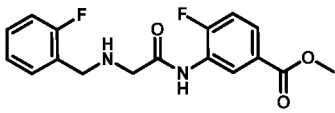
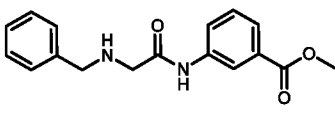
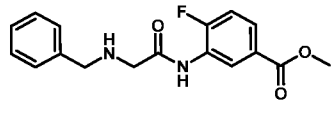
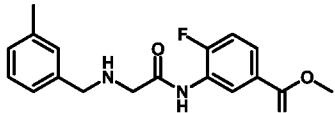
Methyl 4-fluoro-3-(2-((3-fluorobenzyl)amino)acetamido)benzoate (I-16)



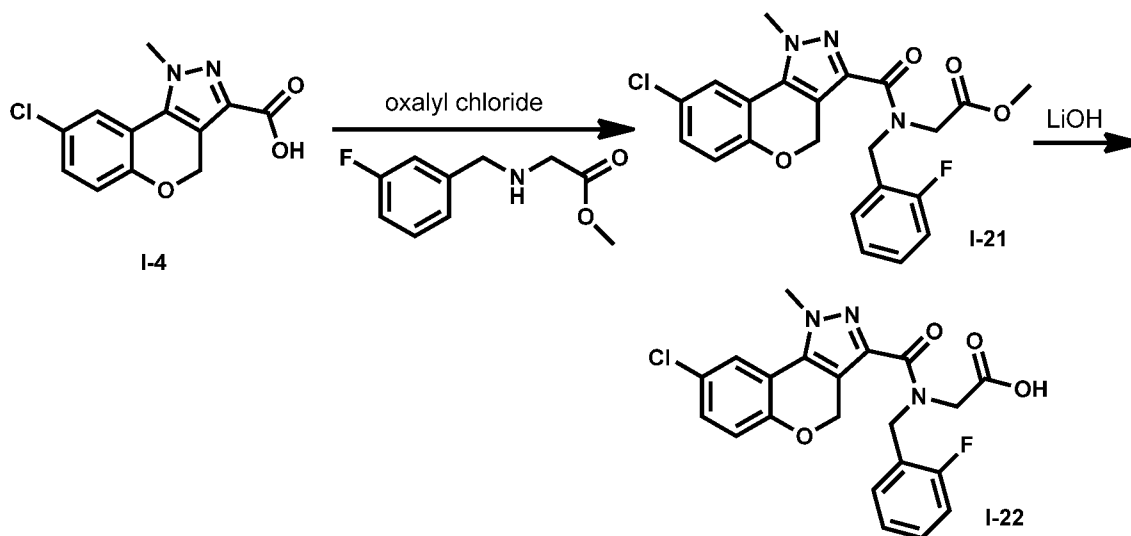
5 Bromoacetyl bromide (1.1 mL, 12.5 mmol) was added dropwise to a mixture of the methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (10.9 mmol) and diisopropylethylamine (2.8 mL, 16.4 mmol) in dichloromethane at 0 °C. After stirring for 30 mins at 0 °C, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and water. The layers were separated and the aqueous phase was washed with dichloromethane (2x). the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated (aspirator) to give a dark brown liquid. LCMS showed that the amide was the major component and the aniline was a minor component. The mixture was dissolved in DMF

(30 mL) and potassium carbonate (12.3 mmol) was added. To the mixture was added 3-fluorobenzylamine (10.9 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 16 hrs. The reaction was diluted with water (300 mL) and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, brine, and were dried over MgSO₄. The mixture was filtered and concentrated and the crude residue was purified by flash chromatography (silica gel, 0-60% ethyl acetate/hexanes) to give **I-16**. ¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.80 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.25 (app dt, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-16** using the appropriate reagents.

Compound	Structure	Characterization Data
I-17		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.70 (br s, 1H), 9.02 (dd, <i>J</i> = 2.2, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (ddd, <i>J</i> = 2.2, 5.1, 8.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 3H), 3.93 – 3.88 (m, 5H), 3.47 (s, 2H).
I-18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.41 (s, 1H), 8.05 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (ddd, <i>J</i> = 1.0, 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 7H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.47 (s, 2H). MS (<i>m/z</i>): 299.1 (M+H) ⁺
I-19		MS (<i>m/z</i>): 317.1 (M+H) ⁺
I-20		MS (<i>m/z</i>): 331.1 (M+H) ⁺

2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (I-22)



5 Step 1

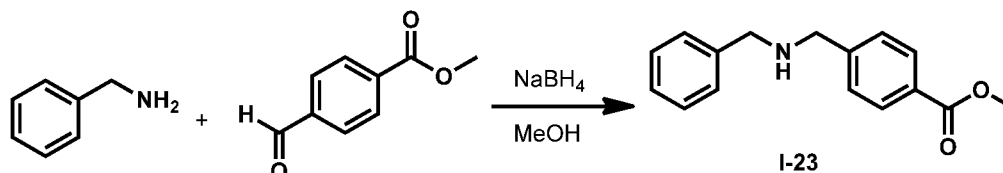
To a suspension of the 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added catalytic amount of DMF (25 μ L) and dropwise oxalyl chloride (0.78 mL, 8.9 mmol) at 0 °C. The resulting suspension was warmed up to room temperature and stirred for 1 hr. The solvent was removed under vacuum to dryness completely (need to remove oxalyl chloride completely). The obtained residue was dissolved with CH₂Cl₂ (10 mL) and then dropwise into a solution of methyl 2-((3-fluorobenzyl)amino)acetate (1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) in the presence of DIEA (0.56 mL, 3.8 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then was charged 50 mL water. Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). Combined organic layers were washed with H₂O and brine successively, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by column chromatography (0-60% EtOAc in hexanes) to yield methyl 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetate (**I-21**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.57 – 4.12 (m, 9H), 3.77 – 3.74 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 444.1 (M+H)⁺.

Step 2

Methyl 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetate (**I-21**) (1.62 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 10 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (0.408 g, 9.72 mmol). The reaction mixture was

stirred at room temperature for 1 hr and diluted with 10 ml of water and acidified to pH = 2.0. Solid was collected and dried to yield 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (**I-22**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.41 – 4.10 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*) 430.0 (M+H)⁺.

Methyl 4-((benzylamino)methyl)benzoate (**I-23**)



Benzyl amine (8.65 mL, 79 mmol) (Aldrich) and methyl 4-formylbenzoate (79 mmol) (Aldrich) were dissolved in methanol (Volume: 350 mL) and the mixture was stirred for 2 hr at room temperature, resulting in a white precipitate. The reaction mixture was cooled to 0 °C and sodium borohydride (158 mmol) (Aldrich) was added portion-wise over the course of 15 min. After stirring for 1 hr at 0 °C the mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for an additional 1 hr the mixture was cooled in an ice bath and the reaction was quenched slowly with water (15 mL, 833 mmol). The resulting mixture was allowed to stir for 15 min. After removal of solvent (aspirator) the mixture was dissolved in EtOAc and washed with H₂O. The aqueous phase was washed with EtOAc and the combined organic layers were dried (MgSO₄). The crude material was purified by chromatography (silica gel, loaded neat with DCM rinse, 0-40% DCM / (10% MeOH in DCM)) to give **I-23**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (bs, 2H), 7.95-7.96 (m, 2H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

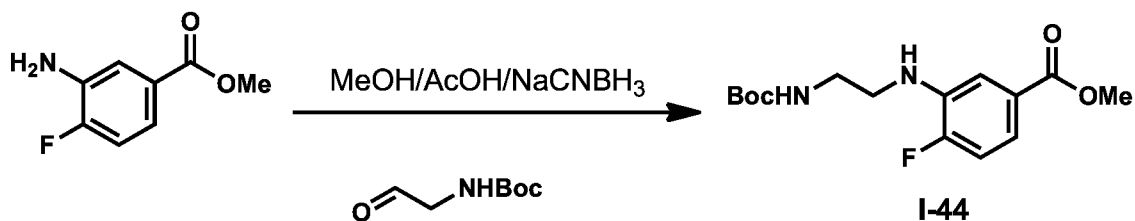
The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-23** using the appropriate reagents.

Compound	Structure	Characterization Data
I-24		MS (<i>m/z</i>): 274.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.281
I-25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.42 (br s, 1H, NH), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4.0, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 274.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.38.

Compound	Structure	Characterization Data
I-26		MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺
I-27		MS (<i>m/z</i>): 270.1 (M+H) ⁺
I-28		MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺
I-29		MS (<i>m/z</i>): 288.1 (M+H) ⁺
I-30		MS (<i>m/z</i>): 288.1 (M+H) ⁺
I-31		MS (<i>m/z</i>): 295.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.133
I-32		MS (<i>m/z</i>): 275.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.147
I-33		MS (<i>m/z</i>): 275.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.151
I-34		MS (<i>m/z</i>): 291.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.304
I-35		MS (<i>m/z</i>): 292.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.088
I-36		MS (<i>m/z</i>): 274.2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.081

Compound	Structure	Characterization Data
I-37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 4H), 3.25 (s, 1H).
I-38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.76 (br s, 1H, NH), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (app q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 274.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 0.239.
I-39		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 7.99 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.42.
I-40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.52 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 3.91 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.52.
I-41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.80-7.55 (m, 5H), 7.33-7.26 (m, 2H), 4.20 (br s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 292.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.22.
I-42		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 9.22 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 275.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.02.
I-43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.42 (s, 1H), 8.00 (app q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). MS (<i>m/z</i>): 289.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.372.

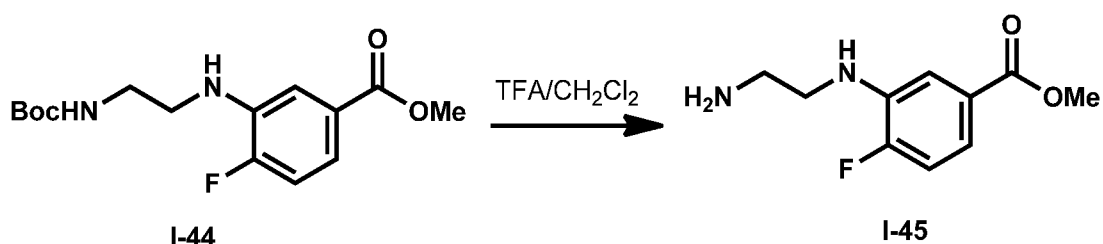
Methyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4-fluorobenzoate (I-44)



Methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (8.4 mmol) and tert-butyl (2-oxoethyl)carbamate (12.6 mmol) were dissolved in MeOH (100 mL) and AcOH (10 mL). After stirring for 1 hr at room temperature the reaction mixture was treated with NaCNBH₃ (16.6 mmol) and stirred for 2 hrs. After removal of solvent (aspirator) the mixture was dissolved in EtOAc and washed with

5 NaHCO₃ (sat., 1x). The aqueous phase was washed with EtOAc (1x) and the combined organic layers were dried (MgSO₄). The product (**I-44**) was taken on crude for the next step. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.8 Hz, 11.1, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). MS (*m/z*): 313.1 (M+H)⁺.

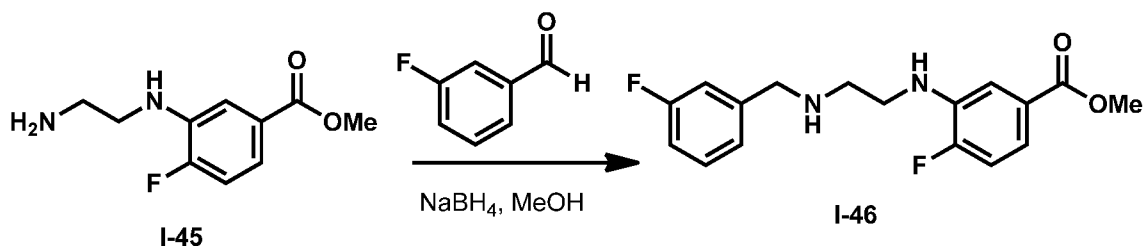
Methyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-fluorobenzoate (I-45)



Methyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4-fluorobenzoate (1.57 g) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with TFA (10 mL). The reaction stirred at room temperature for 1 hr. The solvent was azeotropically removed with dichloromethane and the cream colored solid (**I-45**) was used directly for the next step. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ

15 7.78 (s, 3H), 7.24 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 – 3.22 (m, 5H), 3.04 (s, 2H). MS (*m/z*): 213.1 (M+H)⁺.

Methyl 4-fluoro-3-((2-((3-fluorobenzyl)amino)ethyl)amino)benzoate (I-46)



20 A mixture of methyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-fluorobenzoate (5.0 mmol), sodium bicarbonate (5.0 mmol) and methanol (30 mL) stirred at room temperature for 30 mins. 3-fluoro-benzaldehyde (5.0 mmol) was added and stirred at room temperature for 2 hrs. Sodium Borohydride (7.4 mmol) was added in portions. The reaction stirred at room temperature for 30 mins. LCMS showed that the reaction was complete. The solvent was removed and the

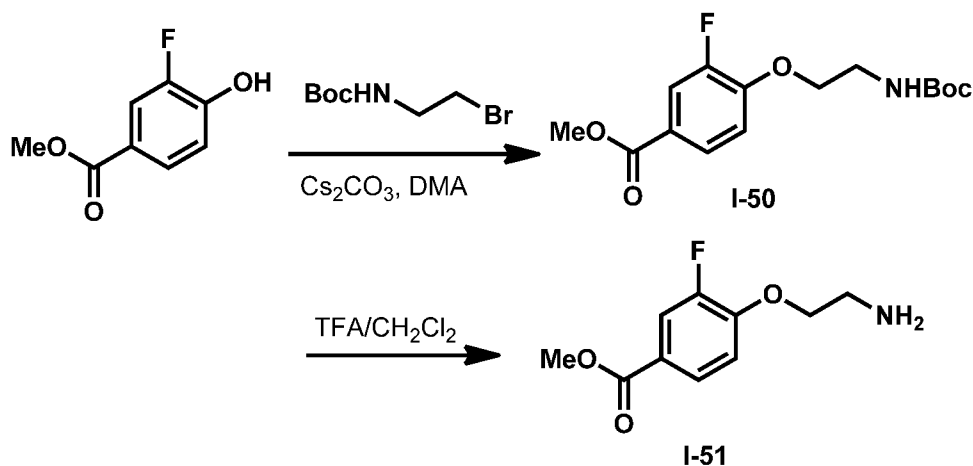
25 residue was diluted with ethyl acetate (50 mL). The organic solution was washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (silica 5-40% ethyl acetate/hexanes) to give (**I-46**) as a white solid. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO): δ 7.33 (td, J = 6.3, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.20 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H). MS (m/z): 321.1 (M+H)⁺.

The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-46** using the appropriate reagents.

Compound	Structure	Characterization Data
I-47		MS (m/z): 317.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.274
I-48		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (1H, td, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 5H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H).
I-49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.88 (br s, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.22 (m, 3H), 5.02 (br s, 1H), 4.32 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.12 (br s, 2H). MS (m/z): 303.1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1.71.

Methyl 4-(2-aminoethoxy)-3-fluorobenzoate (**I-51**)

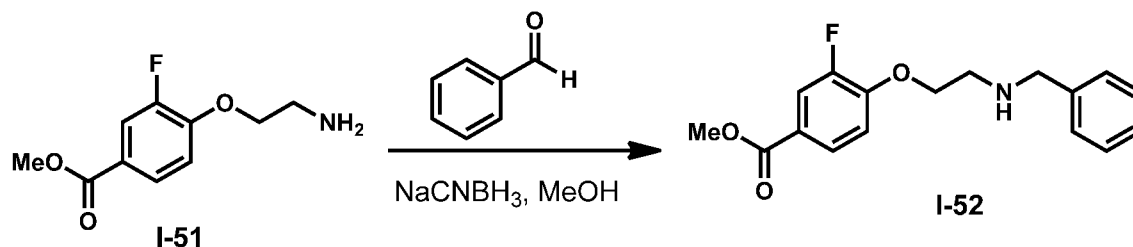


To a mixture of methyl 3-fluoro-4-hydroxybenzoate (17 mmol), cesium carbonate (25 mmol) and DMF (30 mL) was added tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate (20 mmol). The resulting suspension stirred at 60 °C for 4 hrs. The reaction was diluted with water (100 mL)

and the resulting precipitate was collected by vacuum filtration. The filter cake was washed with water and dried under vacuum to give pure **I-50**. **I-50** (17 mmol) was taken up in dichloromethane (12 mL) and treated with TFA (5 mL). The reaction stirred at room temperature for 30 mins. LCMS showed that the reaction was complete. The reaction was

- 5 concentrated to dryness. The crude material was taken up in dichloromethane and stirred with solid sodium bicarbonate for 8 hrs to remove any residual TFA. The mixture was filtered and the filtrate was dried to give **I-51** as a clear oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 11.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

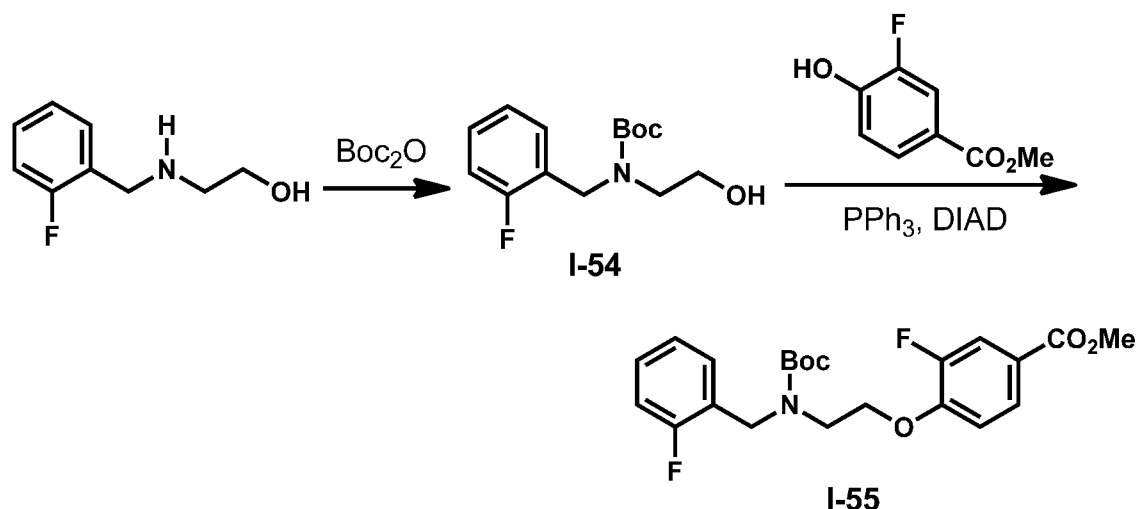
10 **Methyl 4-(2-(benzylamino)ethoxy)-3-fluorobenzoate (I-52)**



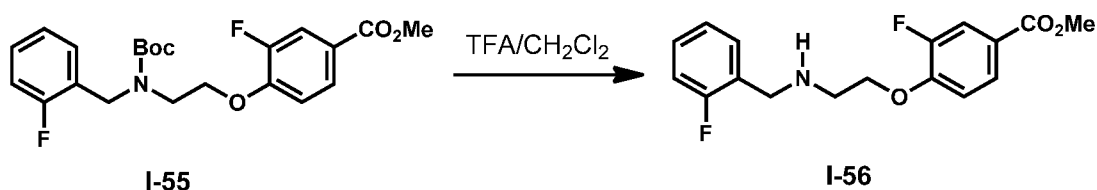
- A mixture of methyl 4-(2-aminoethoxy)-3-fluorobenzoate (**I-51**) (1.4 mmol) and sodium bicarbonate (1.4 mmol) in methanol (5 mL) was stirred at room temperature for 30 mins. Acetic acid (1.0 mL) and aldehyde was added and the reaction stirred at room temperature for 2 hrs. NaCNBH₃ (2.1 mmol) was added in three portions. The reaction stirred at room temperature for an additional 15 mins. LCMS indicated that the reaction was complete. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined and washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated to give **I-52**. No further purification was necessary. MS (m/z): 304.1 (M+H)⁺.

The following intermediate was prepared according to the procedure described for the synthesis of **I-52** using the appropriate reagents.

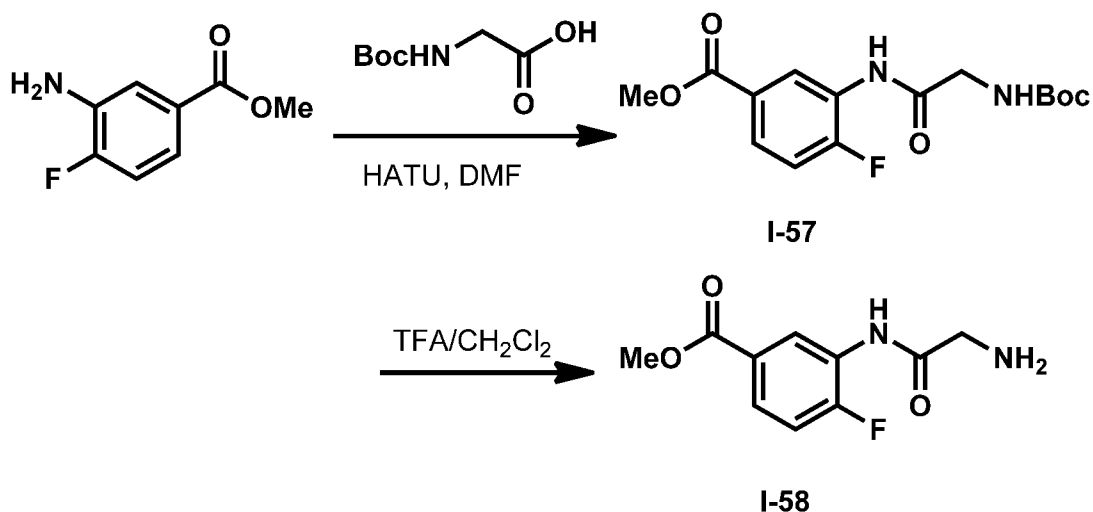
Compound	Structure	Characterization Data
I-53		MS (m/z): 322.1 (M+H) ⁺ ; r.t.=1.31

Methyl 4-((tert-butoxycarbonyl)(2-fluorobenzyl)amino)ethoxy-3-fluorobenzoate (I-55)

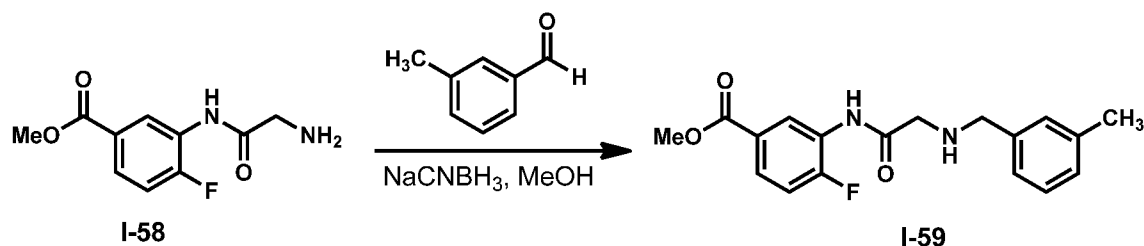
Di-*tert*-butyl dicarbonate (3.0 mmol) was added to a mixture of 2-((2-fluorobenzyl)amino)ethanol (3.0 mmol) in dichloromethane (25 mL) and NaOH (1 M in H₂O, 9.6 mL, 9.6 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 16 hrs and then diluted with H₂O (50 mL) and dichloromethane (25 mL). Upon separation of the layers, the aqueous phase was washed with dichloromethane (2x, 50 mL) and the combined organic extracts were washed with H₂O (1x 50 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated (aspirator). The crude mixture was purified by chromatography (silica gel, 0-60% EtOAc/hexanes) to give **I-54** as an oil. Diisopropyl azodicarboxylate (0.41 mL, 2.1 mmol) was added dropwise to a mixture of **I-54** (1.0 mmol), methyl 3-fluoro-4-hydroxybenzoate (2.0 mmol) and PPh₃ (2.0 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. After stirring for 10 mins, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature on its own accord and stirred for an additional 4 hrs. The reaction mixture was diluted with Et₂O (50 mL) and H₂O (50 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was washed with Et₂O (2x, 50 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and then concentrated (aspirator). The crude mixture was purified by chromatography (silica gel, 0-25% EtOAc/hexanes) to give an inseparable mixture of **I-55** and methyl 3-fluoro-4-hydroxybenzoate. The mixture was concentrated, diluted with EtOAc (100 mL) and then washed with NaOH (x2, 1 M, 25 mL) to remove methyl 3-fluoro-4-hydroxybenzoate from the mixture. The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated (aspirator) to give **I-55**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 9H).

Methyl 3-fluoro-4-(2-((2-fluorobenzyl)amino)ethoxy)benzoate (I-56)

Trifluoroacetic acid (2 mL) was added to a solution of **I-55** (0.9 mmol) in dichloromethane (8 mL) at room temperature. After stirring for 1 hr the reaction mixture was concentrated (aspirator), diluted with MeOH and neutralized by passing the mixture through SPE-carbonate polymer bound cartridges (6 cartridges, 100 mg units each). The solvent was removed (aspirator) to give **I-56**. MS (m/z): 322.1 ($M+H$)⁺; r.t. = 0.981.

Methyl 3-(2-aminoacetamido)-4-fluorobenzoate (I-58)

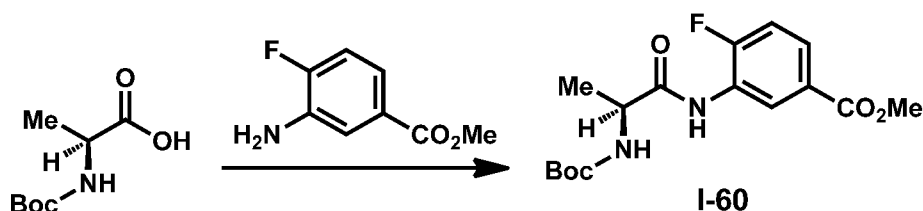
HATU (8.2 mmol) was added to a mixture of N-Boc glycine (6.8 mmol), methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (6.2 mmol), diisopropylethylamine (3.6 mL, 20.5 mmol) and DMF (15 mL). The reaction was stirred at room temperature for 1 hr. LCMS indicated that the reaction was complete. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated. No further purification was necessary. The crude amide (**I-57**) (9.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (15 mL) and treated with trifluoroacetic acid (8 mL). The reaction stirred at room temperature for 1 hr. LCMS indicated that the reaction was complete. The reaction was concentrated to dryness and the crude material was purified by preparative HPLC to give **I-58**. ¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.71 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). MS (m/z): 227.1 ($M+H$)⁺.

Methyl 4-fluoro-3-(2-((3-methylbenzyl)amino)acetamido)benzoate (I-59)

A mixture of methyl 3-(2-aminoacetamido)-4-fluorobenzoate (**I-58**) (1.5 mmol) and sodium bicarbonate (1.5 mmol) in methanol (5 mL) was stirred at room temperature for 30 mins. Acetic acid (1.0 mL) and 3-methylbenzaldehyde were added and the reaction stirred at room temperature for 2 hrs. NaCNBH₃ (2.2 mmol) was added in three portions. The reaction stirred at room temperature for an additional 15 mins. LCMS indicated that the reaction was complete. The reaction was concentrated and purified by preparative HPLC to give **I-59**. MS (*m/z*): 331.1 (M+H)⁺; r.t. = 1.51.

The following intermediate was prepared according to the procedure described for the synthesis of **I-59** using the appropriate reagents.

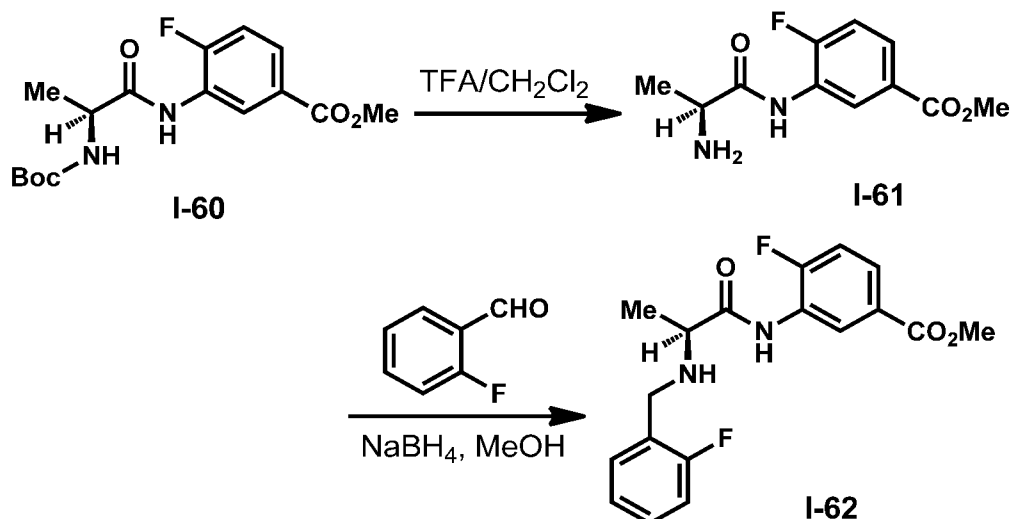
Compound	Structure	Characterization Data
I-59A		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.41-4.38 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 2H).

(S)-Methyl 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-4-fluorobenzoate (I-60)

Iso-Butyl chloroformate (5.3 mmol) was added to a solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-alanine (5.0 mmol) and *N*-methylmorpholine (5.3 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (5.3 mmol) was added as a solid and the resulting mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. After removal of the solvent (aspirator), the residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and washed with NaHCO₃ (sat., 50 mL), HCl (0.1 M in H₂O, 50 mL) and brine (50 mL). The organics was dried (MgSO₄) and concentrated (aspirator). The crude material was purified by chromatography (silica gel, 0-40% EtOAc/hexanes) to give

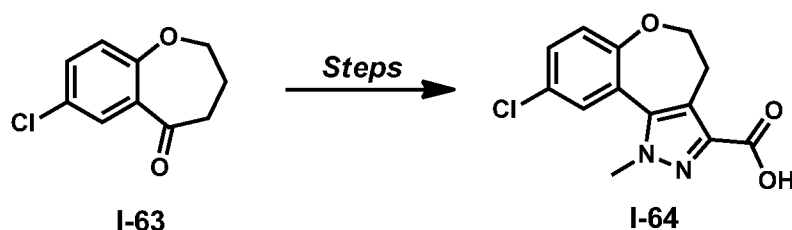
I-60. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 12H).

(S)-Methyl 4-fluoro-3-((2-((2-fluorobenzyl)amino)propanamido)benzoate (I-62)



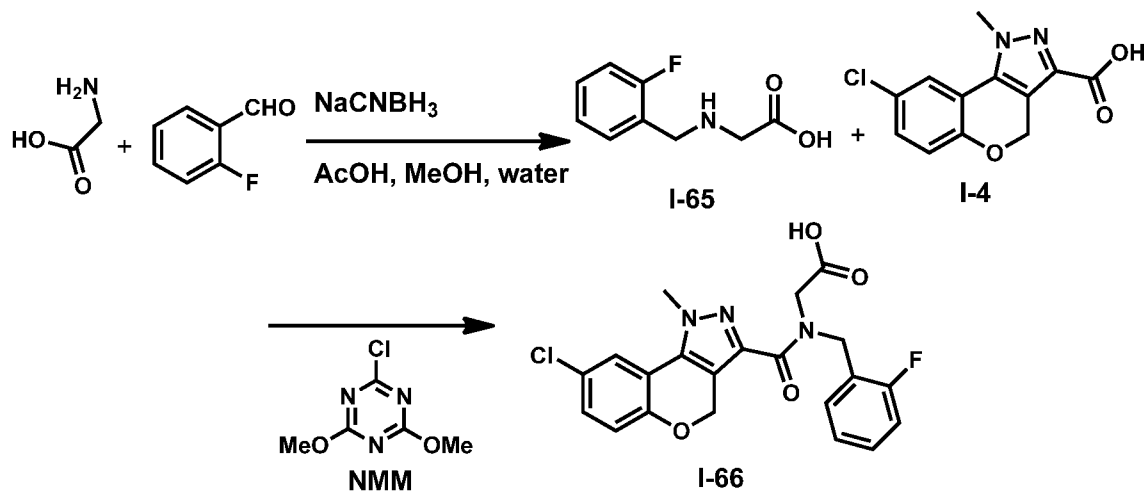
- 5 Trifluoroacetic acid (1.0 mL) was added to a solution of **I-60** (0.9 mmol) in dichloromethane (5 mL) at room temperature. After stirring for 30 mins, the solvent was removed (aspirator) and the residue was dissolved in dichloromethane (25 mL) and washed with NaHCO₃ (sat., 25 mL). The aqueous phase was washed with dichloromethane (2x, 25 mL) and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated (aspirator) to give
- 10 190 mg of **I-61** as an oil. 2-Fluorobenzaldehyde (94 mg, 0.8 mmol) was added to a solution of **I-61** (0.8 mmol) in MeOH (9 mL) and AcOH (1 mL). After stirring for 1 hr at room temperature, the reaction mixture was treated with NaBH₄ (1.6 mmol) and stirred for 30 mins. After removal of solvent (aspirator), the mixture was dissolved in EtOAc (25 mL) and washed with NaHCO₃ (sat., 25 mL). The aqueous phase was washed with EtOAc (2x, 25 mL) and the combined
- 15 organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated (aspirator). The material was purified by chromatography (silica gel, 0-60% EtOAc/hexanes) to give **I-62**. MS (m/z): 349.2 ($M+H$)⁺; r.t. = 1.097.

1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxylic acid (I-64)



Intermediate **I-64** was prepared according to the procedure described for the preparation of intermediate **I-4**, starting with 3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-one (**I-63**, commercially available). ¹H NMR (400MHz, DMSO): ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.77 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS (*m/z*): 279.0/281.0 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. = 1.302.

2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (I-66)



Step 1

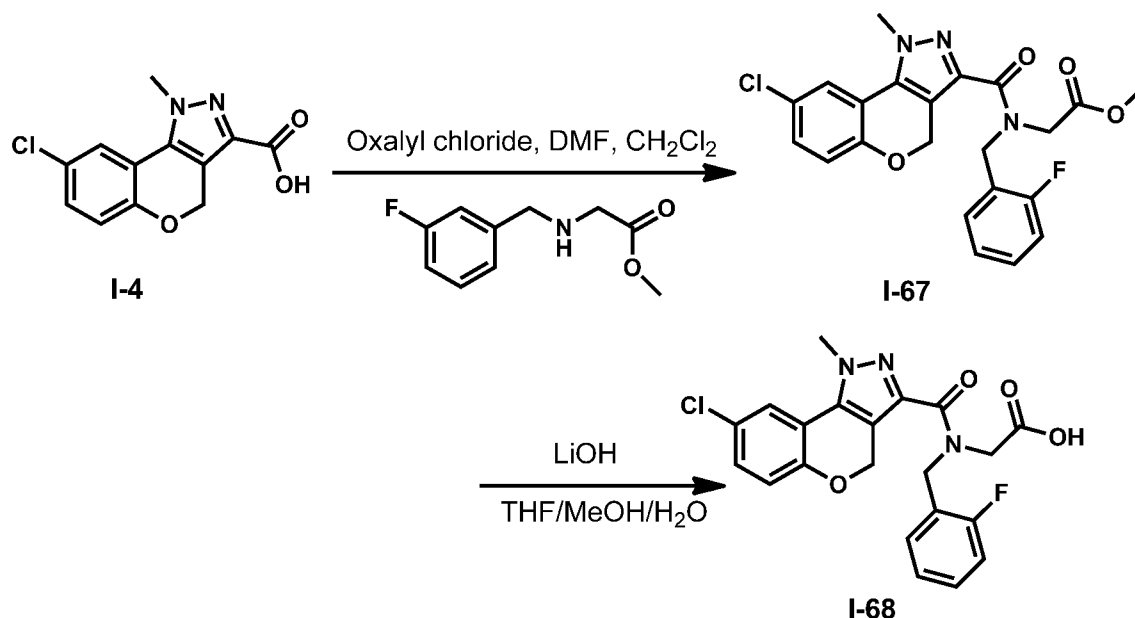
To a 20 mL reaction vessel was added reagents in the following order: glycine (10 mmol), AcOH (2 mL), MeOH (12 mL), water (2 mL). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-fluorobenzaldehyde (5.0 mmol). After 20 mins, sodium cyanoborohydride (3.0 mmol) was added. The reaction was stirred 10 mins, at which time an additional portion of sodium cyanoborohydride was added (3.0 mmol). The reaction was stirred for 10 mins, filtered, and then purified by acetic acid modified (0.05 %) reverse phase-chromatography (10 to 50 %, water-ACN) and subsequently recrystallized by MeOH/water 1:5 (2 mL) to furnish 2-((2-fluorobenzyl)amino)acetic acid (**I-65**) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (app q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.92 (s, 2H). MS (*m/z*): 184.1 (M+H)⁺.

Step 2

To a 100 mL reaction vessel was added reagents in the following order: 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (1.5 mmol), THF (15 mL), and N-methyl morpholine (NMM) (1 mL, 6.9 mmol). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (1.6 mmol) and this solution was stirred for 40 mins at 50 °C until a white precipitate fully formed. The precipitate was physically

agitated with rapid stirring to ensure all solids were well mixed. Next was added 2-((2-fluorobenzyl)amino)acetic acid (**I-65**) (2.3 mmol) and the reaction was stirred for 30 mins at 50 °C and then diluted with 5 mL of MeOH and then purified by acetic acid modified (0.05 %) reverse phase chromatography (30 to 80 %, water/ACN) and subsequently recrystallized by MeOH/water 1:1 (20 mL) to furnish a white powder (**I-66**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.05 (br s, 1H), 7.39 (app t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.44-5.40 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 4.01(s, 3H). MS (*m/z*): 430.1/432.1 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (I-68**)**



Step 1

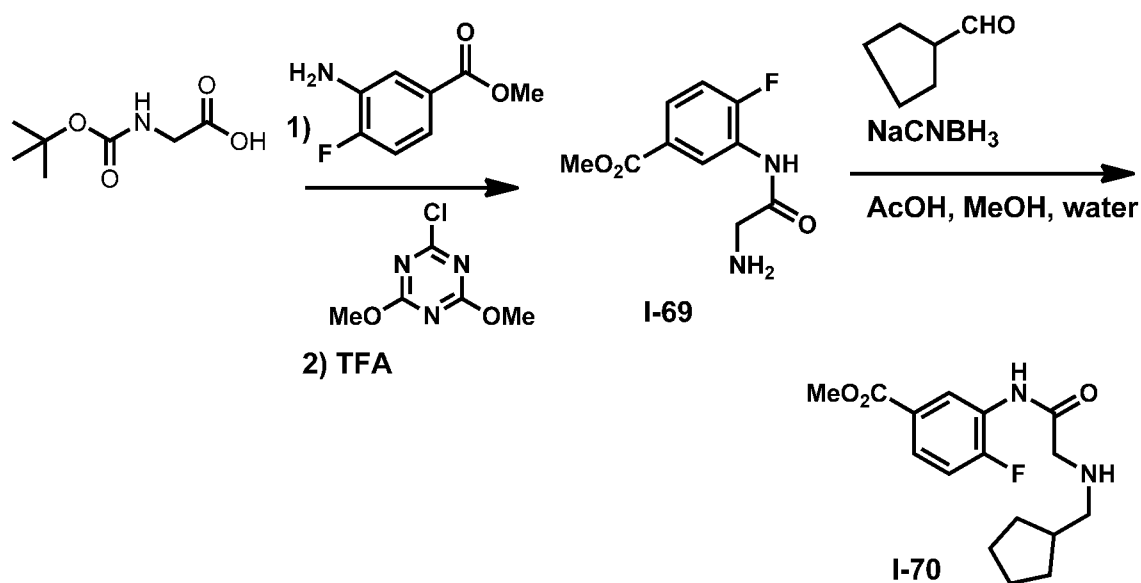
To a suspension of the 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added catalytic amount of DMF (25 uL) and dropwise oxalyl chloride (0.78 mL, 8.9 mmol) at 0 °C. The resulting suspension was warmed up to room temperature and stirred for 1 hr. The solvent was removed under vacuum to dryness completely (need to remove oxalyl chloride completely). The obtained residue was dissolved with CH₂Cl₂ (10 mL) and then dropwise into a solution of methyl 2-((3-fluorobenzyl)amino)acetate (1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) in the presence of DIEA (0.56 mL, 3.8 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then was charged 50 mL water. Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50

mL). Combined organic layers were washed with H₂O and brine successively, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the crude product, which was purified by column chromatography (0-60% EtOAc in hexanes) to give methyl 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetate (**I-67**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.57 – 4.12 (m, 9H), 3.77 – 3.74 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 444.1 (M+H)⁺.

Step 2

Methyl 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetate (**I-67**) (1.6 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 10 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (0.408 g, 9.72 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr and diluted with 10 ml of water and acidified to pH = 2.0. Solid was collected and dried to yield 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (**I-68**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.41 – 4.10 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 430.0 (M+H)⁺.

Methyl 3-(2-((cyclopentylmethyl)amino)acetamido)-4-fluorobenzoate (I-70)



Step 1

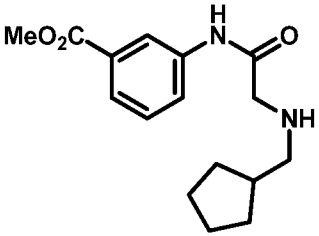
To a 40 mL reaction vessel was added reagents in the following order: *N*-(tert-butoxycarbonyl)glycine (1.0 mmol), THF (4.0 mL), *N*-methyl morpholine (*c.a.* 0.2 mL, 2.0 mmol). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (1.0 mmol) and this solution was stirred for 20 mins at 50 °C until a white precipitate

fully formed. The precipitate was physically agitated to ensure all solids were well stirred. Next was added methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (1.3 mmol) and the reaction was stirred for 30 mins at 50 °C and then at room temperature for 2 hrs, then diluted with 5 mL of MeOH and then purified by being poured into water (rapidly stirred, 25 mL). A white solid was collected and treated with dichloromethane (5 mL) and TFA (5 mL), and heated to 34 °C for about 1 hr until removal of the Boc group was complete (by LCMS monitoring). The material was concentrated to dryness and subjected to reverse-phase chromatography (10 to 40 % water/ACN) to give **I-69**. The desired fractions were then passed through polymer bound ion-exchange free base cartridges to removal any residual TFA (using product StratoSpheres, SPE PL HCO₃ MP SPE 0.9 mmol nominal load x 2 units). Mobilizing eluent was MeOH (10 mL total flush volume). ¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.71 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). MS (*m/z*): 227.1 (M+H)⁺.

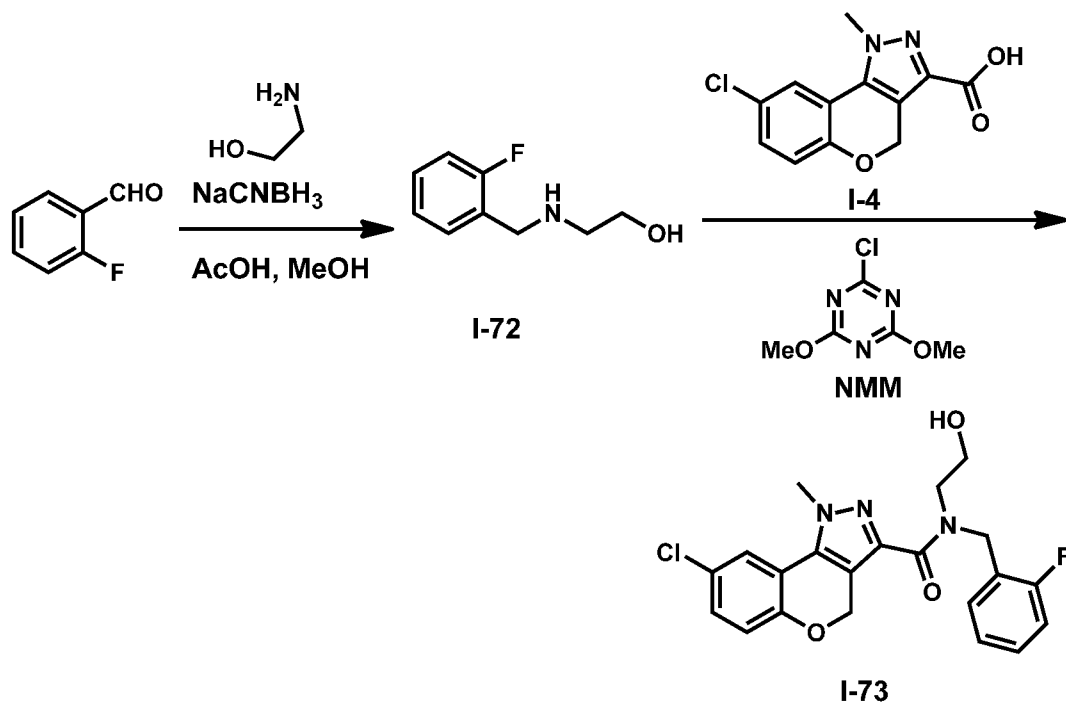
Step 2

To a 20 mL reaction vessel was added reagents in the following order: methyl 3-(2-aminoacetamido)-4-fluorobenzoate (**I-69**) (0.63 mmol,), AcOH (1 mL), MeOH (4 mL) and cyclopentanecarbaldehyde (1 mmol). After 30 mins, sodium cyanoborohydride (0.80 mmol) was added. The reaction was stirred 10 mins, at which time an additional portion of sodium cyanoborohydride was added (0.40 mmol). The reaction was stirred for 2 hrs, filtered, and then purified TFA modified (0.05 %) reverse phase-chromatography (20 to 60 %, water-ACN) and subsequently residual TFA was removed using a polymer bound ion exchange cartridge (SPE PL HCO₃ MP SPE 0.9 mmol nominal load x 1 units and 8 mL MeOH as mobilizing eluent) to give the amine (**I-70**) as a glassy solid. ¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 8.80 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.08 (app d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H). MS (*m/z*): 309.1 (M+H)⁺.

The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-70** using the appropriate reagents.

Compound	Structure	Characterization Data
I-71		MS (<i>m/z</i>): 291.1 (M+H) ⁺ ; r.t =1.238

8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide (I-73)



Step 1

- 5 To a 250 mL reaction vessel was added reagents in the following order: ethanol amine (40.0 mmol,), AcOH (8 mL), MeOH (60 mL), and 2-fluorobenzaldehyde (20.0 mmol). After 30 mins, sodium cyanoborohydride (20.0 mmol) was added portionwise over 30 mins. The reaction was stirred 1 hr, and then partially concentrated (*in vacuo*) before direct purification by acetic acid modified (0.05 %) reverse phase-chromatography (5 to 15 %, water-ACN) to furnish
- 10 upon drying 2-((2-fluorobenzyl)amino)ethanol (**I-72**) as a semi-solid. ¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH): δ 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.21 (app t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (app t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H). MS (*m/z*): 170.1 (M+H)⁺.

Step 2

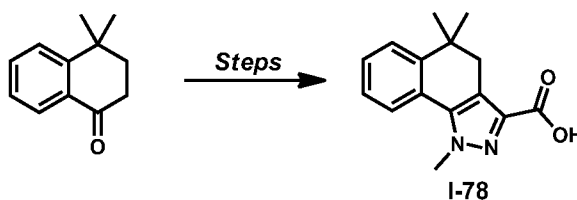
- 15 To a 100 mL reaction vessel was added reagents in the following order: 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (2.0 mmol, THF (10 mL) and N-methyl morpholine (0.72 mL, 5.0 mmol). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (2.2 mmol) and this solution was stirred for 20 mins at 50 °C until a white precipitate fully formed. The precipitate was physically agitated with
- 20 rapid stirring to ensure all solids were well mixed. Next was added 2-((2-fluorobenzyl)amino)ethanol (**I-72**) (2.4 mmol) and the reaction was stirred for 30 mins at 50 °C

and then diluted with 5 mL of MeOH and then purified by acetic acid modified (0.05 %) reverse phase chromatography (30 to 80 %, water/ACN) and subsequently recrystallized by MeOH/water 1:3 (10 mL) to furnish a white powder (**I-73**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.74-7.70 (m, 1H), 7.38-7.28(m, 5H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 3H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.20(s, 3H), 3.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H) 3.63 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 416.1/418.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).

The following intermediates were prepared according to the procedures described for the synthesis of **I-73** using the appropriate reagents.

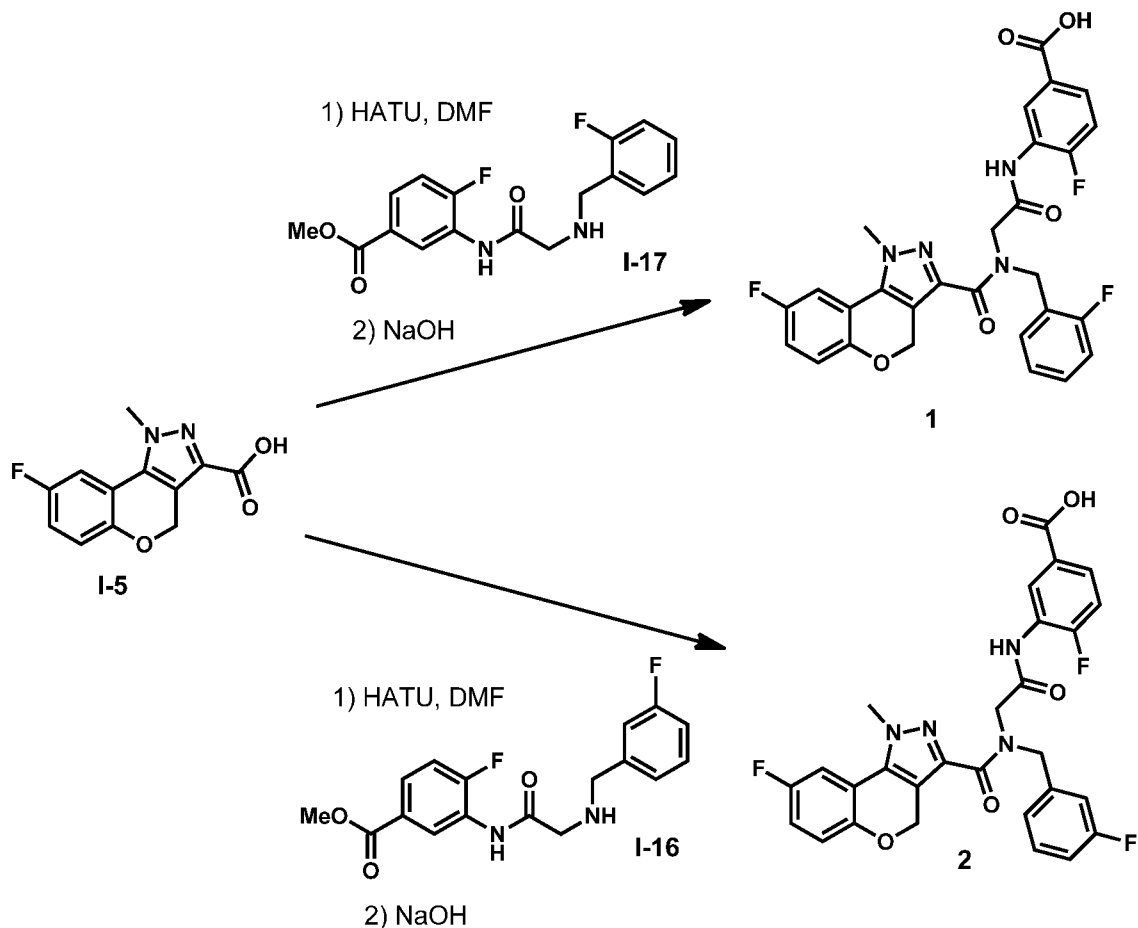
Compound	Structure	Characterization Data
I-74		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 5H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (app t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.34 (app t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J =4.0 Hz, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 398.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
I-75		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.73-7.70 (m, 2H), 7.36-7.00 (m, 5H), 5.35-5.30 (m, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.88 (app t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 400.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
I-76		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46-6.92(m, 6H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88-3.24 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 382.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
I-77		MS (m/z): 390.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1.289

10 **1,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-3-carboxylic acid (I-78)**



Intermediate **I-78** was prepared according to the procedure described for the preparation of intermediate **I-4**, starting with 4,4-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one. MS (*m/z*): 257.1 (*M*+H)⁺.

Example 1



4-Fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (Compound 1)

Step 1

To a solution of methyl 4-fluoro-3-(2-((2-fluorobenzyl)amino)acetamido)benzoate (**I-17**) (8.2 mmol) and HATU (8.2 mmol) in DMF (30 mL), diisopropylethylamine (30 mmol) and 8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-5**) (7.4 mmol) were added to give a yellowish solution. The reaction mix was stirred at room temperature for 3hr. The reaction mixture was poured onto ice 300 mL resulting in a precipitate that was collected by vacuum filtration. The solid was then re-dissolved in EtOAc (600 mL) and washed with 5% Na₂CO₃, water, brine, dried and concentrated. The solid was purified by trituration in hot MeOH. The resulting solid was filtered and dried. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.14 (m, 1H),

8.79 – 8.46 (m, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 5.38 (m, 3H), 4.82 (d, $J = 41.7$ Hz, 3H), 4.35 – 4.03 (m, 3H), 3.85 (m, 3H). Mixture of rotamers.

Step 2

5 The resulting ester (5 mmol) was dissolved in a 4:1 THF-MeOH (100 mL) and treated with 1N KOH (20 mL). The white suspension was stirred at room temperature for 2 hrs resulting in a clear solution. The reaction was stirred at room temperature for an additional 16 hrs until the reaction was completed as indicated by LCMS. The organic solvent was removed *in vacuo* resulting in a white suspension. The resulting suspension was diluted with water (100 mL) and
10 the pH was adjusted to ~5 w/ AcOH. The white solid was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum for 24 hrs. The carboxylic acid product was further purified by stirring in 8:2 MeOH-water solution (200 mL) at 70 °C for 2 hrs. After cooling to room temperature, the solid was collected by vacuum filtration to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic
15 acid. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.06-10.01 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.40-5.37 (m, 3H), 4.86-4.76 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 551.1 ($M+H$) $^+$.

 In one embodiment, a solution of L-arginine (0.82 mmol) in deionized water (6 mL) was
20 added to a suspension of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (0.82 mmol) in MeOH (50 mL). The clear mixture was stirred for 0.5 hr at room temperature and then concentrated to give a white semi-solid residue. The residue was taken in anhydrous acetonitrile (25 mL) and the white suspension was slowly concentrated under reduced pressure. The process was
25 repeated several times (5x) to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido) benzoic acid L-arginine salt. Melting point (157 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.88 – 9.77 (m, 1H), 8.37 – 8.26 (m, 1H), 8.03 – 7.68 (m, 5H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 6H), 5.43 – 5.35 (m, 2H), 4.86 – 4.72 (m, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 4H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 1.76 –
30 1.52 (m, 4H).

 In another embodiment, suspension of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (0.84 mmol) in MeOH (20 mL) was heated to 70 °C. A 1N solution of NaOH (0.84 mmol) was added drop wise. The clear solution was stirred at room temperature for 1hr before the solvent was
35 removed under reduced pressure. The crude material was triturated with MeOH and crystallized by slurring in acetonitrile (5 mL) to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-

methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid sodium salt. Melting point (161 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.86 – 9.60 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.04 (m, 5H), 5.42 – 5.37 (m, 2H), 4.84 – 4.74 (m, 3H), 4.20 – 4.12 (m, 4H).

5 **4-Fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (Compound 2)**

4-Fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid was prepared following the procedures for Compound 1. Melting point (246 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.14 – 10.04 (m, 1H), 8.71 – 8.58
10 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.02 (m, 5H), 5.42 – 5.32 (m, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 3.88 – 3.80 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*) (*M*+H)⁺, 551.3. Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₃N₄O₅ * 0.15 CH₄O : C, 61.09; H, 3.85; N, 10.18. Found: C, 60.97; H, 4.02; N, 10.16.

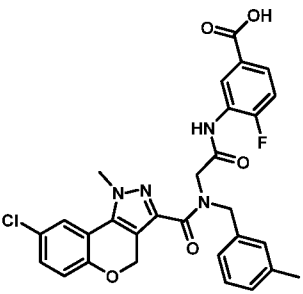
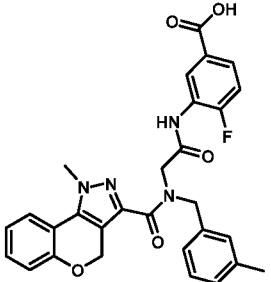
Methanol (500 mL) and dichloromethane (500 mL) were added to a mixture of 4-fluoro-
15 3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido) benzoic acid (22 mmol) and 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (TRIS; 22 mmol). The reaction was stirred at 25 °C for 3 hrs. The solvent was removed in vacuum, and dichloromethane (500 mL) was added to the solid and concentrated (repeated 2x). The solid was suspended in 100 mL of dichloromethane and collected by vacuum filtration
20 to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido) benzoic acid TRIS salt. Melting point (125 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 – 9.65 (m, 1H), 8.59 – 8.30 (m, 1H), 7.76 – 6.95 (m, 10H), 5.53 – 4.00 (m, 9H), 3.58 – 3.10 (m, 10H). Anal. Calcd for C₃₂H₃₂F₃N₅O₈ * 1 H₂O: C, 55.73; H, 4.97; N, 10.16. Found: C, 55.74; H, 4.99; N, 10.12.

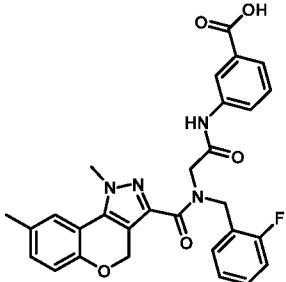
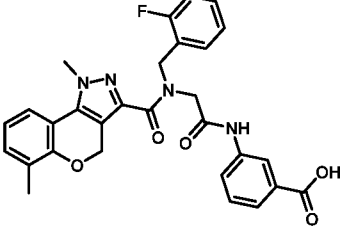
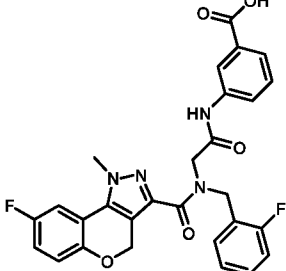
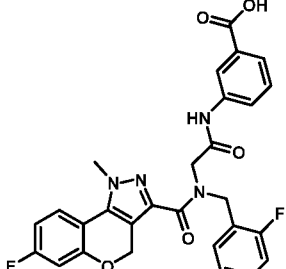
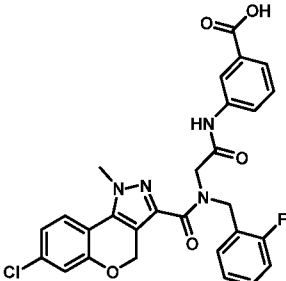
25 In one embodiment, a solution of L-arginine (0.73 mmol) in deionized water (5.8 mL) was added to suspension of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (0.73 mmol) in methanol (70 mL). The mixture was heated to 70 °C for 0.5 hrs. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuum. A 2 : 1 mixture of acetonitrile and methanol
30 (20 mL) was added to the solid and concentrated (repeated 2x). The solid was crystallized by slurrying the solid residue in a 2:1 mixture of acetonitrile and methanol (5 mL) and stirring the suspension at room temperature for 24 hrs to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl))-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido) benzoic acid L-arginine salt as a white precipitate. Melting point (206 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 – 9.78
35 (m, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.08 – 7.82 (m, 5H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H),

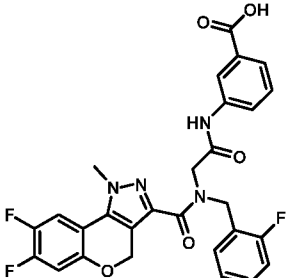
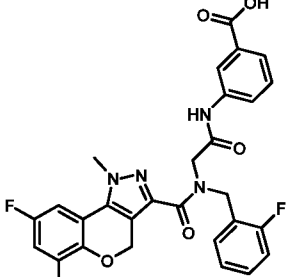
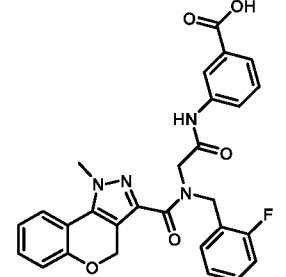
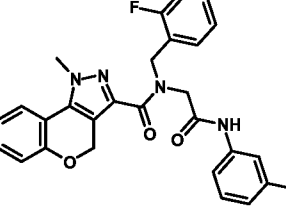
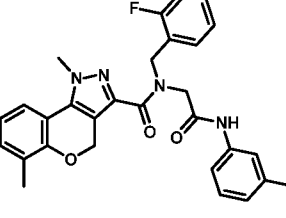
7.28 – 7.04 (m, 6H), 5.43 – 5.30 (m, 3H), 4.81 – 4.70 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 1.78 – 1.52 (m, 4H).

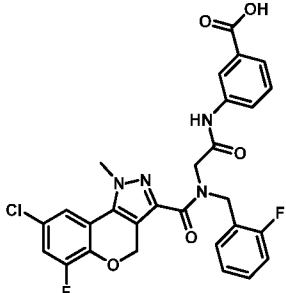
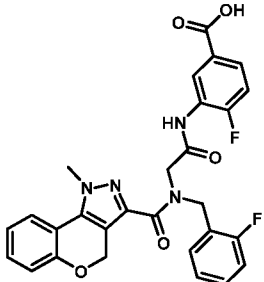
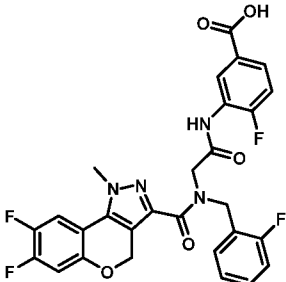
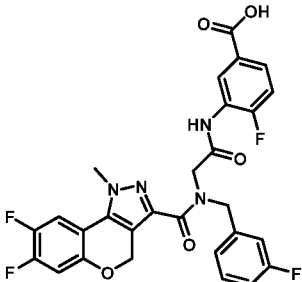
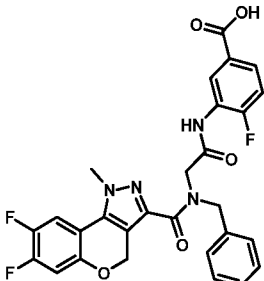
In another embodiment, a solution of L-lysine (0.20 mmol) in deionized water (3 mL) was added to a hot suspension of 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (0.20 mmol) in methanol (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. The solvent was removed under vacuum and the crude material was crystallized by slurring the solid residue in acetonitrile (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for additional 24 hrs to give 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido) benzoic acid L-lysine salt as a white precipitate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.86 – 9.77 (m, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.02 (m, 7H), 5.43 – 5.36 (m, 2H), 5.36 – 5.31 (m, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 3H), 4.19 – 4.11 (m, 4H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 1.77 – 1.31 (m, 7H); some peaks fall under solvent peaks.

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 1** using the appropriate intermediates.

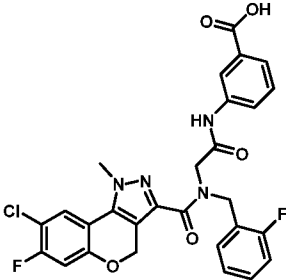
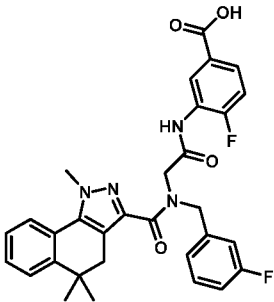
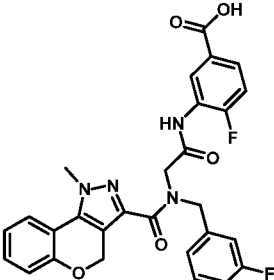
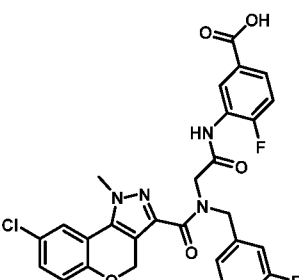
Compound	Structure	Characterization Data
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.03 (s, 1H), 8.72 – 8.39 (m, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 2H), 7.48 – 6.86 (m, 7H), 5.54 – 5.19 (m, 3H), 4.79 – 4.61 (m, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 563.2/565.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.06 – 9.86 (m, 1H), 8.60 – 8.45 (m, 1H), 7.80 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 6.92 (m, 8H), 5.48 – 5.22 (m, 3H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.20 – 4.02 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 529.2 (M+H) ⁺ .

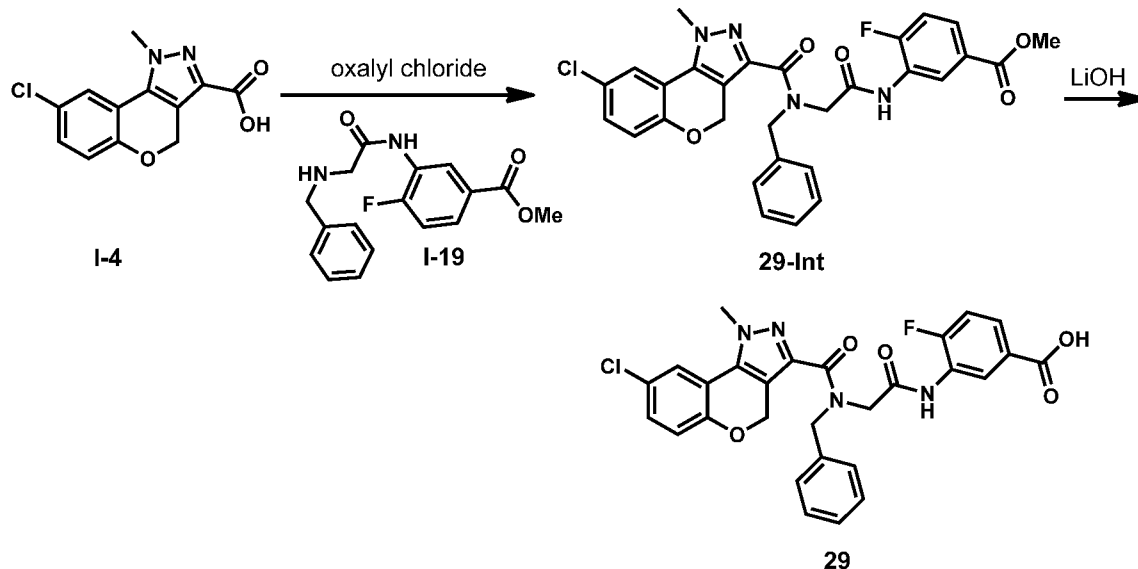
Compound	Structure	Characterization Data
5		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.18 (m, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 5.48 – 5.25 (m, 3H), 4.88 – 4.70 (m, 2H), 4.21 – 4.00 (m, 4H), 2.34 – 2.25 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 529.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
6		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.21 (m, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 5.47 – 5.35 (m, 3H), 4.88 – 4.71 (m, 3H), 4.21 – 4.02 (m, 4H), 2.25 – 2.14 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 529.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
7		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.19 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, J = 9.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, J = 2.9, 5.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.01 (m, 4H), 5.46 – 5.33 (m, J = 11.7 Hz, 3H), 4.85 – 4.73 (m, J = 26.4 Hz, 2H), 4.20 – 4.04 (m, J = 10.6 Hz, 22.1, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 533.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
8		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.32 – 10.21 (m, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 15.0, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 3H), 4.88 – 4.69 (m, 2H), 4.18 – 4.02 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 533.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
9		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.20 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 3H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.08 (m, 4H), 5.48 – 5.38 (m, 3H), 4.85 – 4.72 (m, 2H), 4.19 – 4.02 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 549.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound	Structure	Characterization Data
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.30 – 10.20 (m, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.45 – 5.38 (m, 3H), 4.85 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 551.1 (M+H) ⁺ .
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.29 – 10.21 (m, 1H), 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 3H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.19 – 4.06 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 551.2 (M+H) ⁺ .
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.32 – 10.19 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.83 – 7.57 (m, 3H), 7.48 – 7.16 (m, 6H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 5.47 – 5.35 (m, 3H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 515.1 (M+H) ⁺ .
13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.23 (m, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 4H), 2.32 – 2.25 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 563.2 (M+H) ⁺ .
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.29 – 10.19 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 5.45 – 5.38 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 4H), 2.21 – 2.14 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 563.2 (M+H) ⁺ .

Compound	Structure	Characterization Data
15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.31 – 10.21 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 5.53 – 5.38 (m, 3H), 4.86 – 4.69 (m, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 567.1 (M+H) ⁺ .
16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.13 – 10.00 (m, 1H), 8.65 – 8.50 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.46 – 7.15 (m, 6H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 5.44 – 5.32 (m, 3H), 4.91 – 4.73 (m, 2H), 4.27 – 4.06 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 533.2 (M+H) ⁺ .
17		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.13 – 9.97 (m, 1H), 8.65 – 8.49 (m, 1H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.44 – 5.36 (m, 3H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.27 – 4.07 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 569.2 (M+H) ⁺ .
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.98 (m, 1H), 8.69 – 8.47 (m, 1H), 7.87 – 7.65 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.06 (m, 4H), 5.49 – 5.29 (m, 3H), 4.83 – 4.70 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 569.2 (M+H) ⁺ .
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.09 – 9.96 (m, 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 7.87 – 7.65 (m, 2H), 7.43 – 7.16 (m, 7H), 5.49 – 5.29 (m, 3H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.20 – 4.06 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 551.2 (M+H) ⁺ .

Compound	Structure	Characterization Data
20		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.08 – 9.94 (m, 1H), 8.66 – 8.53 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 5H), 5.43 – 5.26 (m, 3H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 4H), 2.31 – 2.27 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 547.1 (M+H) $^+$.
21		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.03 (s, 1H), 8.66 – 8.42 (m, 2H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.52 – 7.14 (m, 6H), 5.25 – 5.13 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 4H), 3.01 – 2.83 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 532.2 (M+H) $^+$.
22		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.07 – 9.97 (m, 1H), 8.67 – 8.51 (m, 1H), 8.43 – 8.37 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.82 – 4.67 (m, 2H), 4.28 – 4.05 (m, 4H), 3.06 – 2.84 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 532.2 (M+H) $^+$.
23		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.26 – 9.80 (m, 1H), 8.48 – 8.31 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 6H), 6.02 – 5.86 (m, 1H), 5.59 – 4.97 (m, 3H), 4.94 – 4.59 (m, 1H), 4.33 – 3.95 (m, 3H), 1.54 – 1.30 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 565.2 (M+H) $^+$.
24		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.42 – 10.12 (m, 1H), 8.37 – 8.08 (m, 1H), 7.90 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 4.90 – 4.62 (m, 2H), 4.27 – 3.91 (m, 4H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 2H). Mixture of rotamers.

Compound	Structure	Characterization Data
25		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.29 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 5.63 – 5.20 (m, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.15 (m, 4H). Mixture of rotamers.
26		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.15 – 9.81 (m, 1H), 8.77 – 8.50 (m, 1H), 8.07 – 6.95 (m, 10H), 5.34 – 5.00 (m, 1H), 4.90 – 4.47 (m, 2H), 4.12 (s, 4H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 559.2 ($M+H$) $^+$; r.t. = 1.781
27		MS (m/z): 533.2 ($M+H$) $^+$; r.t. = 1.678
28		NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.23 (br s, 1H), 10.01-9.98 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.80 – 7.10 (m, 8H), 7.02 (app d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 3H), 4.86-4.70 (m, 3H), 4.13 (app br s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 567.1/569.1 ($M+H$) $^+$ (chlorine isotope pattern).

Example 2**3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid (Compound 29)**

5

Step 1

To a suspension of the 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added a catalytic amount of DMF (2.5 μL) and dropwise oxalyl chloride (0.60 mmol) at 0 °C. The resulting suspension was warmed up to room temperature and stirred for 1 hr. The solvent was removed under vacuum to dryness completely (need to remove oxalyl chloride completely). The obtained residue was dissolved with CH₂Cl₂ (1 mL) and then dropwise into a solution of methyl 3-(2-(benzylamino)acetamido)-4-fluorobenzoate (**I-19**) (0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) in the presence of DIEA (0.38 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 mins at room temperature and then was charged 50 mL water. Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). Combined organic layers were washed with H₂O and brine successively, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by column chromatography (0-60% EtOAc in hexanes) to give methyl 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoate (**29-Int**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.94 (s, 1H), 9.10 – 8.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.30 (m, 6H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.64 – 4.45 (m, 5H), 4.36 – 4.06 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 563.1 (M+H)⁺.

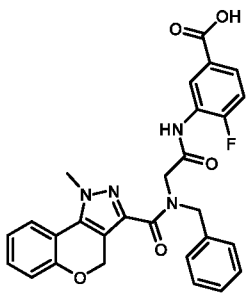
Step 2

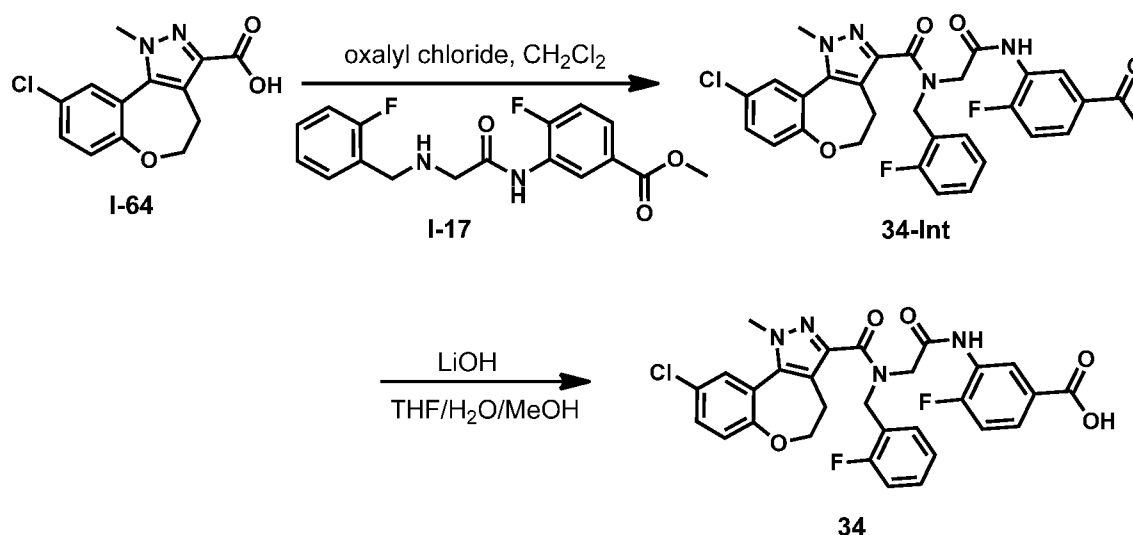
Methyl 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoate (**29-Int**) (0.14 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5.0 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (0.85 mmol).

- 5 The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. Solvents were removed under vacuum and acidified to pH = 3.0 by addition of 3N HCl. Solid was collected and dried to give 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoic acid. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.96 (m, 1H), 8.67 – 8.53 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 7H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 5.48 – 4.10 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 549.1 (M+H)⁺.
- 10

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 2** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
30		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.17 – 10.01 (m, 1H), 8.64 – 8.49 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.43 – 4.12 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 563.2 (M+H) ⁺ .
31		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.26 – 10.18 (m, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 5.49 – 4.04 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 531.1 (M+H) ⁺ .
32		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.10 – 9.98 (m, 1H), 8.67 – 8.53 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.47 – 4.05 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 533.1 (M+H) ⁺ .

Compound	Structure	Characterization Data
33		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.11 – 9.97 (m, 1H), 8.68 – 8.52 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 5.46 – 4.09 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 515.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 2A**3-(2-(9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid (Compound 34)****5 Step 1**

To a suspension of the 9-chloro-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxylic acid (1.8 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added catalytic amount of DMF (25 μL) and dropwise oxalyl chloride (8.9 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting suspension was warmed up to room temperature and stirred for 1 hr. The solvent was removed under vacuum to dryness completely. The obtained residue was dissolved with CH_2Cl_2 (10 mL) and then dropwise into a solution of methyl 4-fluoro-3-((2-fluorobenzyl)amino)acetamido)benzoate (I-17) (1.8 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) in the presence of DIEA (3.6 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 mins at room temperature and then was charged with 50 mL water. Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (50 mL). Combined organic layers were washed with H_2O and brine successively, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give the crude product which was purified by column chromatography (0-60% EtOAc in

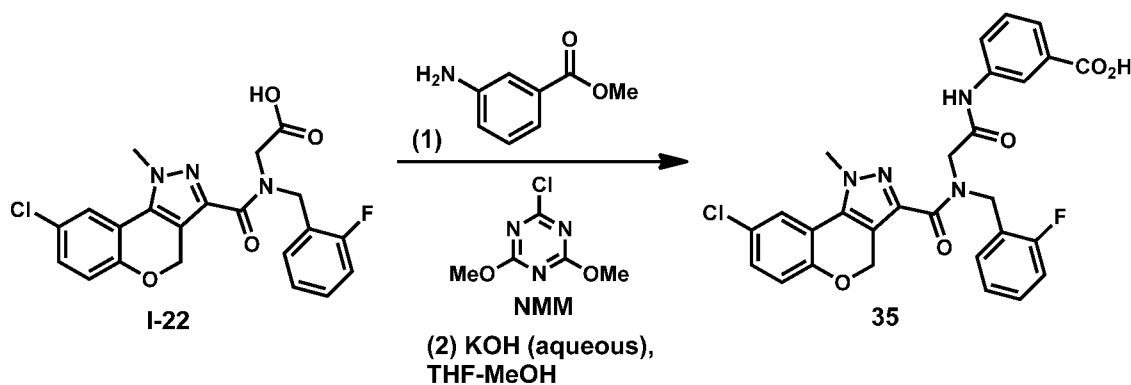
hexanes) to give N-(2-((5-acetyl-2-fluorophenyl)amino)-2-oxoethyl)-9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 5.28 – 4.79 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.05 – 3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS (*m/z*): 595.1 (M+H)⁺.

Step 2

N-(2-((5-acetyl-2-fluorophenyl)amino)-2-oxoethyl)-9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamide (1.6 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3 : 2 : 1, 10 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (9.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hr and diluted with 10 ml of water and acidified to pH = 3.0. Solid was collected and dried to yield 3-(2-(9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.03 (s, 1H), 8.69 – 8.48 (m, 1H), 7.84 – 7.66 (m, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.12 (m, 3H), 5.18 – 4.20 (m, 6H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 581.1 (M+H)⁺.

Example 3

3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (Compound 35)



20

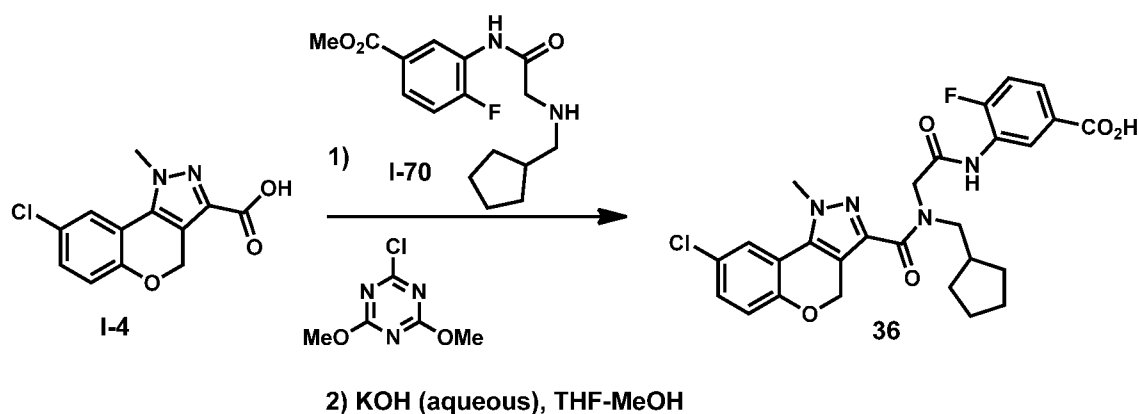
To a 40 mL reaction vessel was added reagents in the following order: 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (**I-22**) (0.10 mmol), THF (2 mL), and N-methyl morpholine (1.4 mmol). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (0.20 mmol) and this solution was stirred for 20 mins at 50 °C until a white precipitate fully formed. The precipitate was physically agitated to ensure all solids were well stirred. Next was added methyl 3-aminobenzoate (0.30 mmol) and the reaction was stirred for 30 mins at 50 °C and

25

then diluted with 5 mL of MeOH and then directly purified by acetic acid modified (0.05 %) reverse-phase chromatography (30 to 80 %, ACN/water). Ester intermediate was used without further purification and was dissolved in 2 mL of MeOH, 2 mL of THF, and treated with 1 mL of 1 N KOH aqueous solution (1.0 mmol). After heating the homogenous solution to 60 °C for 30 mins the reaction was cooled to room temperature, quenched with AcOH (17 N, approx 0.06 mL) to about pH-6. The reaction was diluted with ethyl acetate (30 mL), rinsed with 2 x 5 mL of water, and the ethyl acetate fraction was partially concentrated to give 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.91 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 3H), 7.48-7.29 (m, 4H), 7.20 (app q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 5H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 549.2/551.2 (*M*+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

Example 4

3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid (Compound 36)

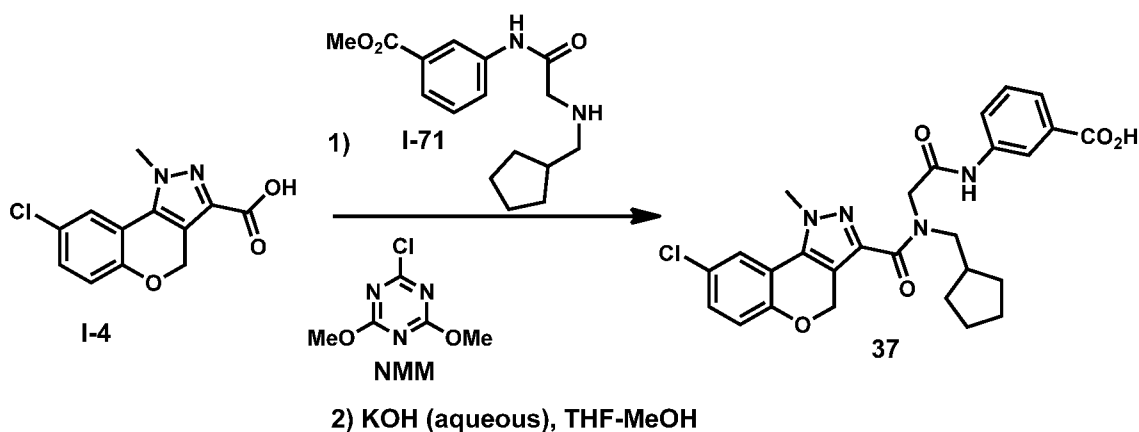


To a 40 mL reaction vessel was added reagents in the following order: 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (0.10 mmol, THF (3 mL) and N-methyl morpholine (1.0 mmol). This was stirred until complete dissolution. Next was added 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (0.11 mmol) and this solution was stirred for 20 mins at 50 °C until a white precipitate fully formed. The precipitate was physically agitated with rapid stirring to ensure all solids were well mixed. Next was added methyl 3-(2-((cyclopentylmethyl)amino) acetamido)-4-fluorobenzoate (**I-70**) (0.10 mmol) and the reaction was stirred for 30 mins at 50 °C and then diluted with 5 mL of MeOH and then purified by acetic acid modified (0.05 %) reverse phase chromatography (30 to 80%, water/ACN). The intermediate ester was carried without further manipulation and was dissolved in 2 mL of

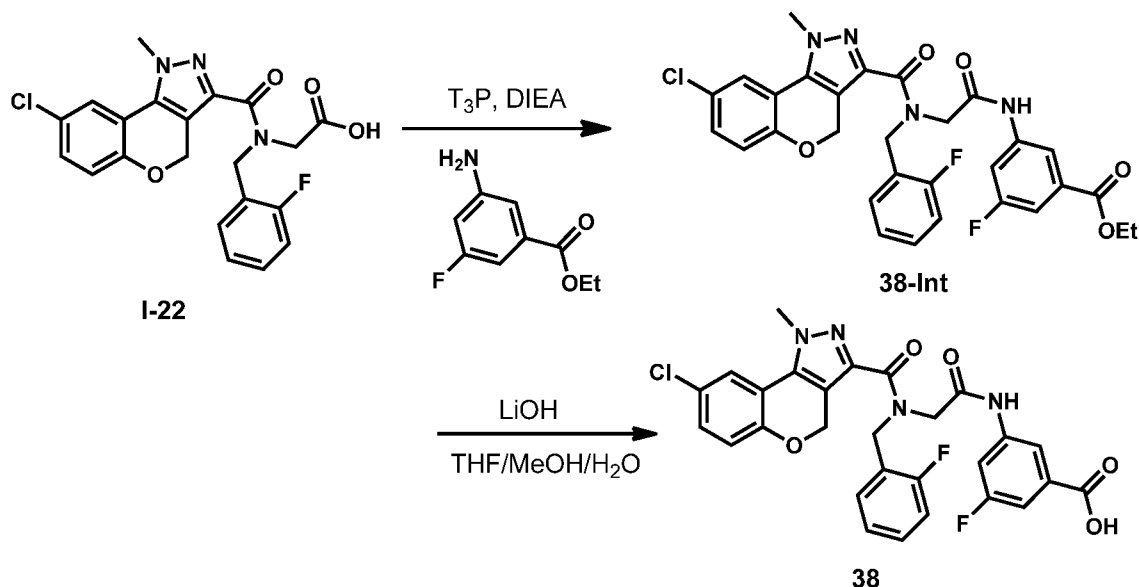
MeOH, 2 mL of THF, and treated with 1 mL of 1 N KOH aqueous solution (1.0 mmol). After heating the homogenous solution to 60 °C for 30 mins the reaction was cooled to room temperature, quenched with AcOH (17 N, approx. 0.06 mL) to about pH = 6. The reaction was diluted with 30 mL of ethyl acetate, rinsed with 2 x 5 mL of water, and the ethyl acetate fraction was partially concentrated to give 3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.06-10.01 (m, 1H), 8.46-8.40 (m, 1 H), 7.82-7.78 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 6H), 1.09-1.02 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 541.2 /542.2 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

Example 5

3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid (Compound 37)



3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid was made following the procedures described in **Example 4**, except for the substitution of methyl 3-(2-((cyclopentylmethyl)amino)acetamido)benzoate (**I-71**) in the place of methyl 3-(2-((cyclopentylmethyl)amino)acetamido)-4-fluorobenzoate (**I-70**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.66 (br s, 1H), 10.18-10.14 (m, 1H), 8.23 (app d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.89-7.12 (m, 5 H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.14-4.00 (m, 3H), 1.99-0.96 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 523.2 /525.2 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

Example 6**3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoic acid (Compound 38)****5 Step 1**

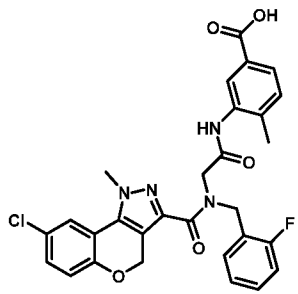
To a mixture of 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (**I-22**) (0.032 mmol), DIEA (0.16 mmol) and ethyl 3-amino-5-fluorobenzoate (0.05 mmol) in EtOAc (0.5 mL) was added T₃P (50% wt in EtOAc, 0.5 mL) and stirred at room temperature for 30 mins. Purification by HPLC yielded ethyl 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoate (**38-Int**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.38 – 8.71 (m, 1H), 7.95 – 7.69 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (td, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.08 – 4.81 (m, 1H), 4.67 – 4.47 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (*m/z*): 595.1 (M+H)⁺.

Step 2

Ethyl 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoate (**38-Int**) (8 mg, 0.0134 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5.0 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (0.08 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The solvents were removed under vacuum and acidified to pH = 3.0 by addition of 3N HCl to give 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoic acid as a solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.59 – 10.47 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.32 – 7.23

(m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.51 – 4.13 (m, 9H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 567.0 ($M+H$)⁺.

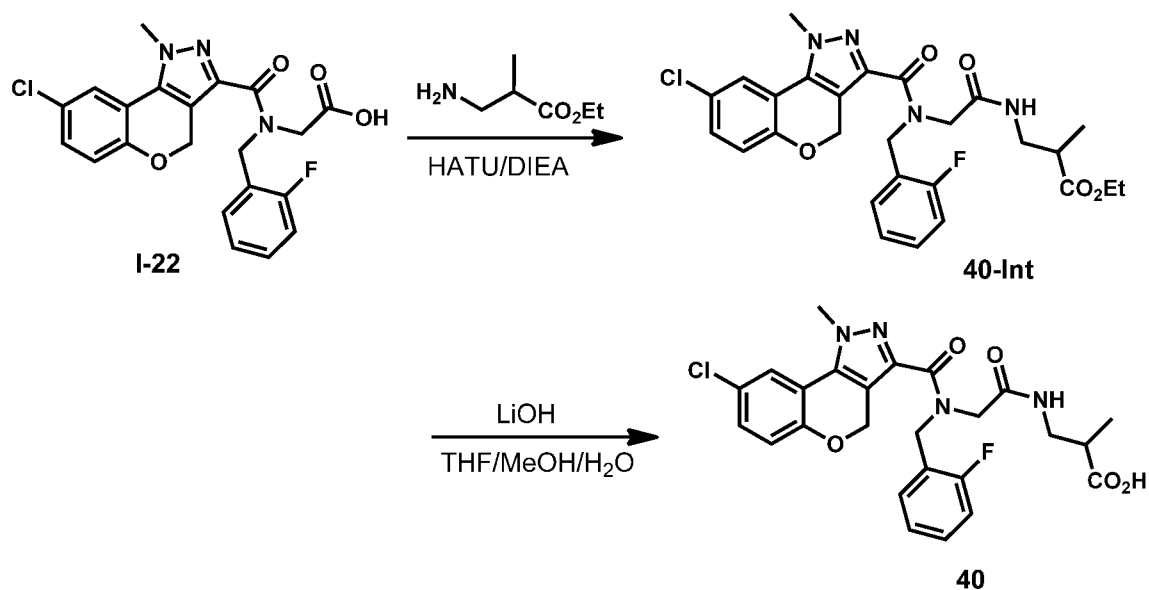
The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 6** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
39		MS (m/z): 563.1 ($M+H$) ⁺ ; r.t. = 1.886

5

Example 7

3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoic acid (Compound 40)



Step 1

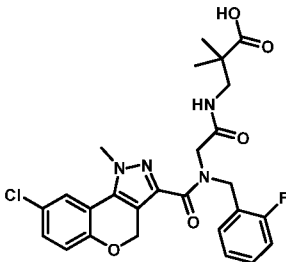
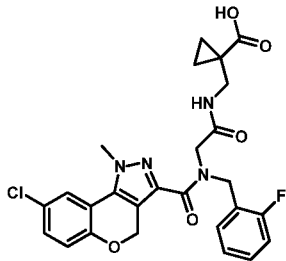
To a mixture of 2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetic acid (**I-22**) (0.15 mmol), DIEA (0.45 mmol) and HATU (0.18 mmol) in DMF (1 mL) was added ethyl 3-amino-2-methylpropanoate (0.22 mmol) and stirred at room temperature for 10 mins. Then the reaction was diluted with 20 mL water and extracted with EtOAc (20 mL, twice). Combined organic layers were washed with H₂O and brine successively, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the crude product which was

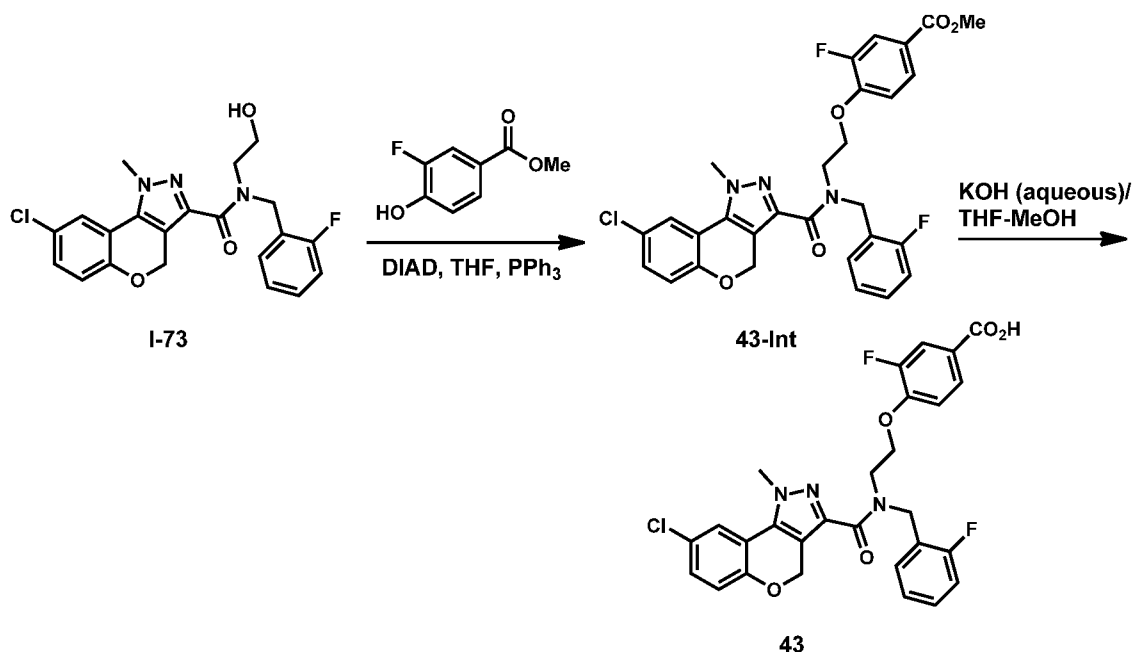
purified by column chromatography (0-80% EtOAc in hexanes) to yield ethyl 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoate (**40-Int**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 3.8, 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.60 – 4.74 (m, 5H), 4.25 – 3.89 (m, 6H), 3.62 – 3.39 (m, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 6H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 543.1 (M+H)⁺.

Step 2

Ethyl 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoate (**40-Int**) (0.125 mmol) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5.0 mL) and followed by addition of LiOH monohydrate (0.75 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The solvents were removed under vacuum then water (5 mL) was added and acidified to pH = 3.0 by addition of 3N HCl to give 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.26 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.43 – 3.89 (m, 9H), 3.32 – 3.06 (m, 2H), 1.06 – 0.97 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 515.0 (M+H)⁺.

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 7** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
41		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 5.45 – 3.93 (m, 9H), 3.33 – 3.19 (m, 2H), 1.15 – 1.05 (m, 6H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 529.1 (M+H) ⁺ .
42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.42 – 5.26 (m, 3H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.19 – 3.89 (m, 4H), 3.32 – 3.27 (m, 2H), 1.03 – 0.73 (m, 4H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 527.3 (M+H) ⁺ .

Example 8**4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid (Compound 43)****Step 1**

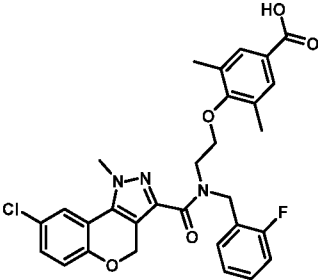
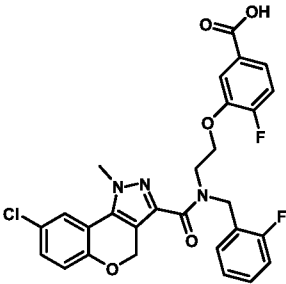
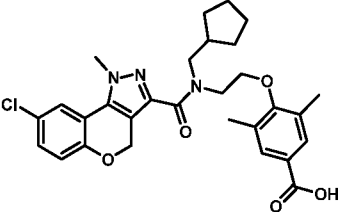
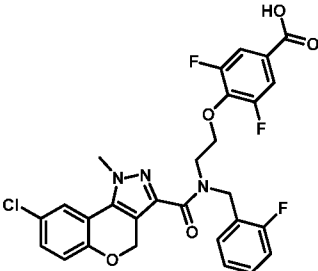
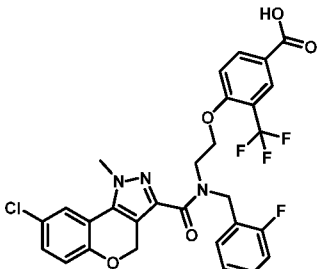
To 8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide (**I-73**) (0.45 mmol) was added THF (7 mL) and methyl 3-fluoro-4-hydroxybenzoate (0.88 mmol), triphenyl phosphine solid (0.90 mmol) the resulting solution cooled to 0 °C and lastly DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) dropwise (0.20 mL, AldrichTM commercial stock at 95 % weight by weight content, 0.96 mmol). The internal temperature of the reaction maintained at 0 °C for 10 mins, then allowed to warm to room temperature over 20 mins. After a full hr at room temperature, the reaction was diluted with THF (5 mL), filtered, and directly purified by TFA modified (0.05 %) reverse phase chromatography (40 to 90 %, water/ACN). All fractions were reduced to dryness under vacuum and subjected to a free base event using polymer immobilized carbonate (SPE-CO3H Varian cartridge, 0.90 nominal load with MeOH mobilizer, 10 mL) to give the methyl ethyl intermediate as an off white powder (**43-Int**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.78-7.69 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.18 (app dt, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 3H), 7.04 (app d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 2H), 5.29 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H) 3.73 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 568.2/570.2 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

Step 2

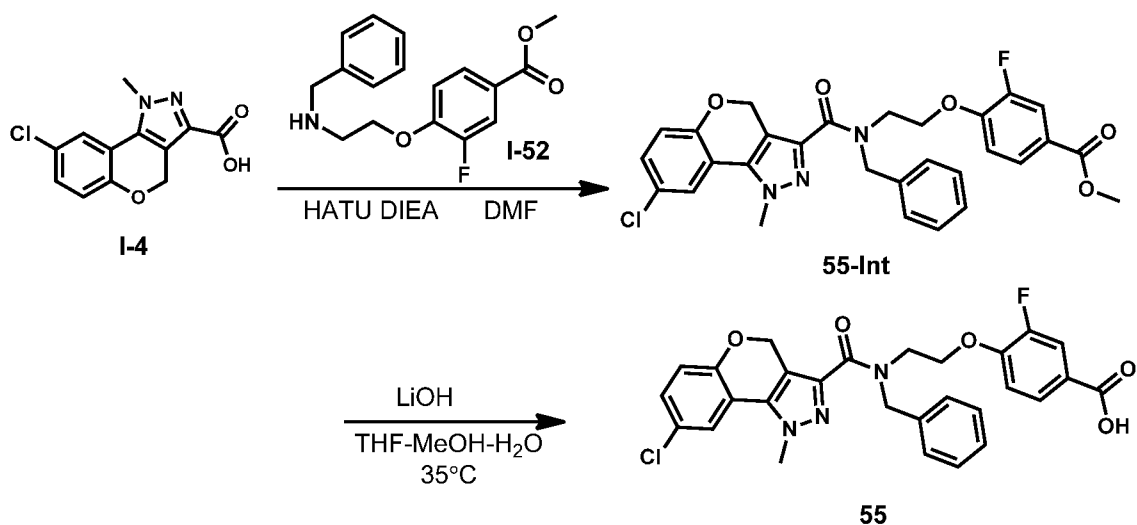
The ester, methyl 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoate (**43-Int**), generated in the previous step was then dissolved in THF (10 mL), MeOH (2 mL), and 1.0 M KOH (2.0 mmol). The resulting homogenous solution was heated to 60 °C for 2 hrs. At this time the reaction was cooled back to room temperature, quenched with 0.12 mL of AcOH (2 mmol, to PH-6 using Whatman-4 color-strip indicator paper to monitor). The reaction was then diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic extracts were further washed with water (2 x 15 mL). The organic extracts were removed to dryness and allowed to precipitate from MeOH/water (10 mL, 9:1) to give 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.51 (br s, 1H), 7.89-7.19 (m, 9H), 7.07 (dd, *J* = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.30-5.15 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 4.43-4.18 (m, 3H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.78 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 554.1/556.1 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 8** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.56 (br s, 1H), 7.79-7.10 (m, 10 H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 3H), 4.82 (br s, 1H), 4.33-4.13 (m, 3H), 4.04 (br s, 3H), 3.75 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 536.1 /538.1 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
45		MS (<i>m/z</i>): 536.2 /538.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t.=1.608
46		MS (<i>m/z</i>): 550.2 /552.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. =1.632

Compound	Structure	Characterization Data
47		MS (<i>m/z</i>): 564.2 /566.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. =1.759
48		MS (<i>m/z</i>): 554.2 /556.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. =1.750
49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.50 (br s, 1H), 7.82 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.30 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.22-3.88 (m, 6H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.69-1.38 (m, 6 H), 1.24-1.15 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 538.1 /540.1 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
50		MS (<i>m/z</i>): 572.2 /574.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. =1.690
51		MS (<i>m/z</i>): 604.3 /606.3 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t. =1.760

Compound	Structure	Characterization Data
52		^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): δ 7.59-7.15 (m, 9H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H, partly obscured), 4.42-4.21 (m, 3H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.69 (app t J = 8.2 Hz, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 554.1 / 556.1 ($M+H$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
53		MS (m/z): 556.2 ($M+H$) $^+$; r.t. = 1.650
54		^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): δ 7.52-6.83 (m, 10H), 5.38-5.20 (m, 3H), 4.83 (br s, 1H), 4.43-3.87 (m, 7H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 538.1 ($M+H$) $^+$.

Example 9**4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid (Compound 55)**

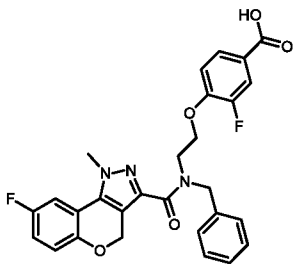
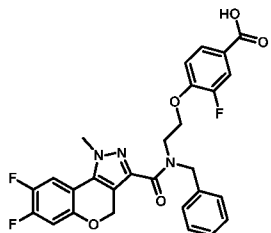
Step 1

To a solution of 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (0.16 mmol) in anhydrous DMF (1 mL) were added HATU (0.18 mmol), DIEA (0.48 mmol) and methyl 4-(2-(benzylamino)ethoxy)-3-fluorobenzoate (**I-52**) (0.16 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature until completion (2 hrs). The reaction mixture was then diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (20 mL x 3). The organic phase was washed with 1N HCl, water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The crude residue was triturated with MeOH to afford methyl 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoate as white solid (**55-Int**). MS (*m/z*): 550.1/552.1 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

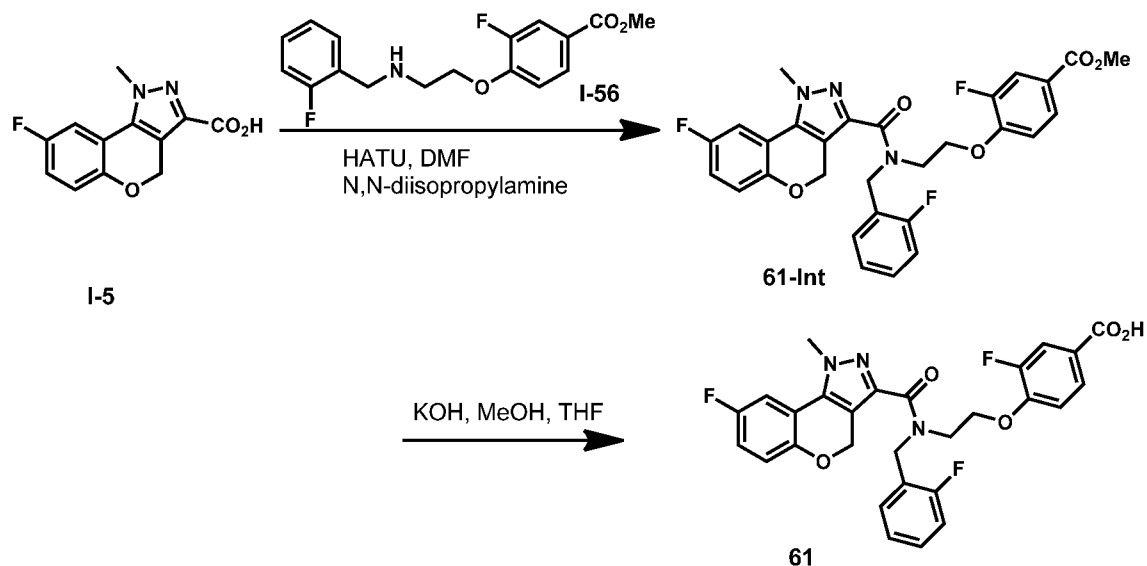
Step 2

A suspension of 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid (**61-int**) (20 mg, 0.036 mmol) in a 3 : 2 : 1 THF - MeOH - H₂O solution (2 mL) was treated with a 6M solution of LiOH (100 uL) and the resulting mixture was stirred at 35°C until complete conversion (3 hrs). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in water and 50% acetic acid was added until pH 5 at which point a white solid separated out. The solid was collected by filtration, washed with water and dried under high vacuum to give 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4 dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 6.98 (m, 11H), 5.44-5.30 (m, 5H), 4.45 – 3.99 (m, 6H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 536.2/538.2 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 9** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
56		MS (<i>m/z</i>): 520.1 (M+H) ⁺ ; r.t. =1.636
57		MS (<i>m/z</i>): 538.1 (M+H) ⁺ ; r.t. =1.628

Compound	Structure	Characterization Data
58		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 7.03 (m, 11H), 5.41 – 5.26 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 3H), 4.20 – 3.98 (m, 4H), 3.82 – 3.65 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 538.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
59		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.85 – 7.07 (m, 10H), 5.43 – 5.26 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 3H), 4.14 – 3.96 (m, 4H), 3.79 – 3.68 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 556.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
60		MS (m/z): 554.1/556.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern); r.t. = 1.667

Example 10**3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid (Compound 61)**

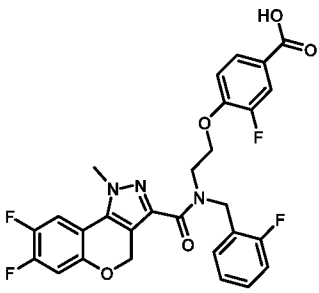
Step 1

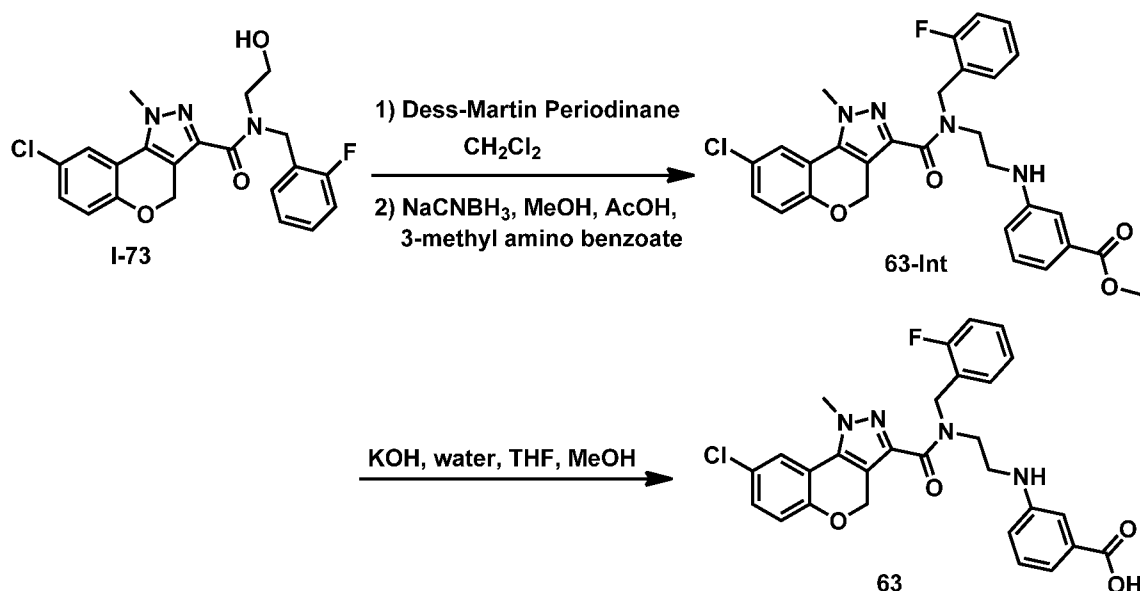
HATU (0.22 mmol) was added to a mixture of 8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno [4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**1-5**) (0.20 mmol), N,N-diisopropylamine (0.44 mmol) and DMF (2 mL) at room temperature. After stirring for 20 mins, amine (**1-56**) (0.20 mmol) in DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 4 hrs at room temperature. The mixture was diluted with H₂O (10 mL) and EtOAc (10 mL), the layers were separated, and the H₂O layer was washed with EtOAc (x2, 10 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (10 mL), brine (10 mL), and then dried (MgSO₄). After removal of solvent, the crude material was purified by chromatography (solid load, silica gel, 0-60% EtOAc/hexanes) to give methyl 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoate (**61-Int**) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 – 7.64 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 3H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 2H), 5.30 (s, 3H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 4.06 (m, 3H), 3.91 – 3.84 (m, 2H).

Step 2

KOH (1.0 M in H₂O, 1.0 mmol) was added to a solution of methyl 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoate (**61-Int**) (0.2 mmol) in THF (4.0 mL) and MeOH (1.0 mL) and the solution was stirred at 50 °C for 2 hrs. After removal of solvent (aspirator), the crude residue was diluted with water (10 mL) and the solution was acidified with acetic acid (to pH ~5). The resulting white precipitate was collected by vacuum filtration, washed with H₂O (20 mL), and dried overnight on high vacuum to give 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno [4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.01 (m, 9H), 5.51 – 5.23 (m, 3H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 3H), 4.13 – 3.98 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 1H). MS (*m/z*): 538.2 (M+H)⁺. Mixture of rotamers.

The following compound was prepared according to the procedures described in **Example 10** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
62		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.82 – 7.12 (m, 9H), 5.51 – 5.24 (m, 3H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 3H), 4.11 – 3.96 (m, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 1H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 556.2 (M+H) ⁺ .

Example 11**3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid (Compound 63)**

5

Step 1

To a 40 mL reaction vessel was charged 8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide (**I-73**) (0.10 mmol) and CH_2Cl_2 (10 mL) followed by the addition of commercial Dess-Martin Periodinane (Sigma-Aldrich, 1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one, 0.20 mmol) and buffered with solid sodium bicarbonate (0.20 mmol). The milky white suspension was rapidly stirred for 2 hrs and then the reaction was then directly diluted with ethyl acetate (150 mL) and washed with water (3 x 15 mL). The resulting organic extract was concentrated to a residue (*in vacuo*) and used directly without delay or further manipulation. The residue was dissolved in 9:1 MeOH/AcOH (5 mL) and treated with methyl-3-amino benzoate (0.40 mmol). The resulting reaction was then stirred at room temperature for 30 mins. and then treated with sodium cyanoborohydride (1.0 mmol, portion-wise over 30 mins.) followed by stirring at room temperature for an additional 1 hr. The resulting reaction was diluted with ethyl acetate (150 mL) and washed with water (3 x 25 mL). The resulting organic extracts were concentrated *in vacuo* and then directly subjected to reverse phase chromatography using TFA-modified (0.05 %)

water/ACN (35 to 80 %). All fractions were reduced to dryness under vacuum and subjected to a free base event using polymer immobilized carbonate (SPE- CO_3H Varian cartridge, 0.90 nominal load with MeOH mobilizer, 10 mL) to give methyl 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)

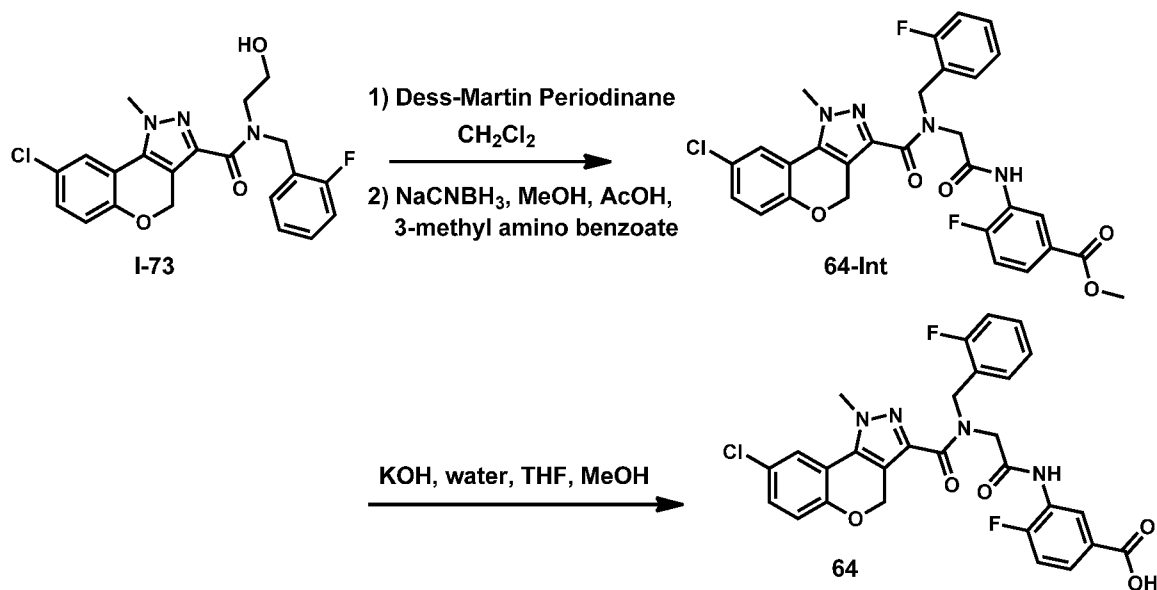
benzoate (**63-Int**) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): δ 7.48-7.19 (m, 8H), 7.03-6.92 (3H), 7.18 (app d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (app dt, J = 12.2, 8.0 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 2H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 549.2/551.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (chlorine isotope pattern).

5 Step 2

Methyl 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoate (**63-Int**) (0.075 mmol) was dissolved in THF (3 mL), MeOH (2 mL), and 1.0 M KOH (1.0 mmol). The resulting homogenous solution was heated to 60 °C for 2 hrs. At this time the reaction was cooled back to room temperature, quenched with AcOH (1.2 mmol, to pH=6 using Whatman-4 color-strip indicator paper to monitor). The reaction was then diluted with water (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic extracts were further washed with water (2 x 5 mL). The organic extracts were removed to dryness and allowed to precipitate from MeOH/water (3 mL, 9:1) to give 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino) benzoic acid as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): δ 7.48-7.10 (m, 7 H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.61 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.91 (br s, 3H), 3.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 535.2 /537.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (chlorine isotope pattern).

Example 12

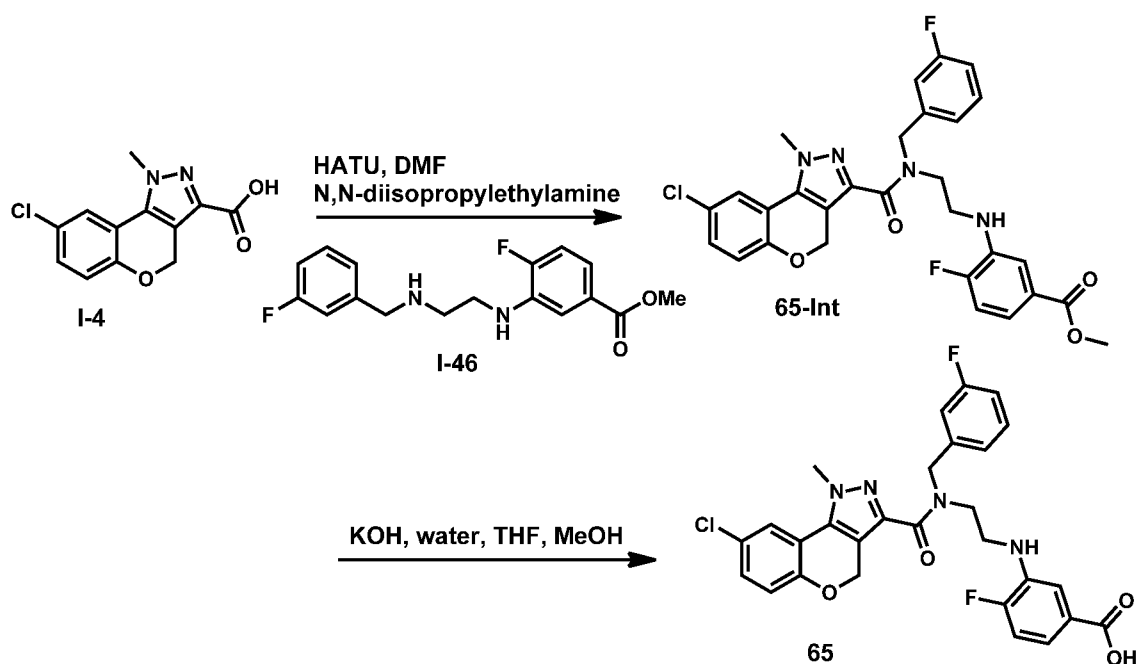
20 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid (Compound 64)



3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid was prepared according to the procedures described in **Example 3** for 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid, using methyl 3-amino-4-fluorobenzoate in place of methyl-3-amino benzoate in step 1. MS (m/z): 567.2/569.1 ($M+H$)⁺ (chlorine isotope pattern); r.t.= 1.734.

Example 13

3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid (Compound 65)



Step 1

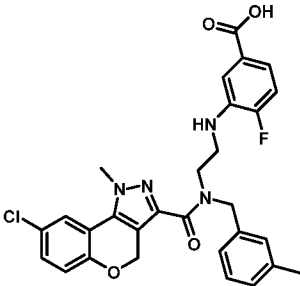
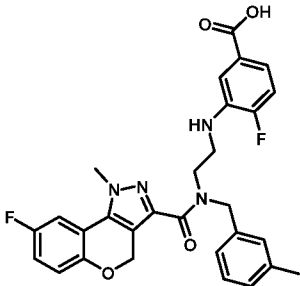
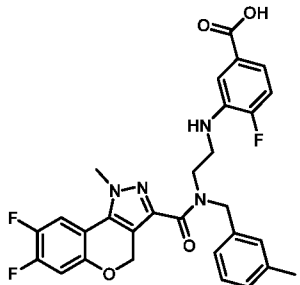
HATU (1.2 mmol) was added to a mixture of 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (1.1 mmol), Hunigs Base (2.4 mmol) and DMF (5 mL). A solution of methyl 4-fluoro-3-((2-((3-fluorobenzyl)amino)ethyl)amino)benzoate (**I-46**) (1.1 mmol) in DMF (3 mL) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hrs. The mixture was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous phase was washed with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, brine, and then dried over MgSO₄. The material was purified by chromatography (silica, 0-60% ethyl acetate/hexanes) to give methyl 3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoate (**65-Int**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 6.86 (m,

8H), 6.20 – 5.89 (m, 1H), 5.45 – 4.65 (m, 4H), 4.14 – 3.95 (m, 4H), 3.84 – 3.77 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H).

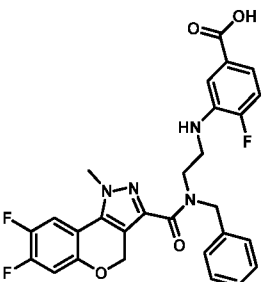
Step 2

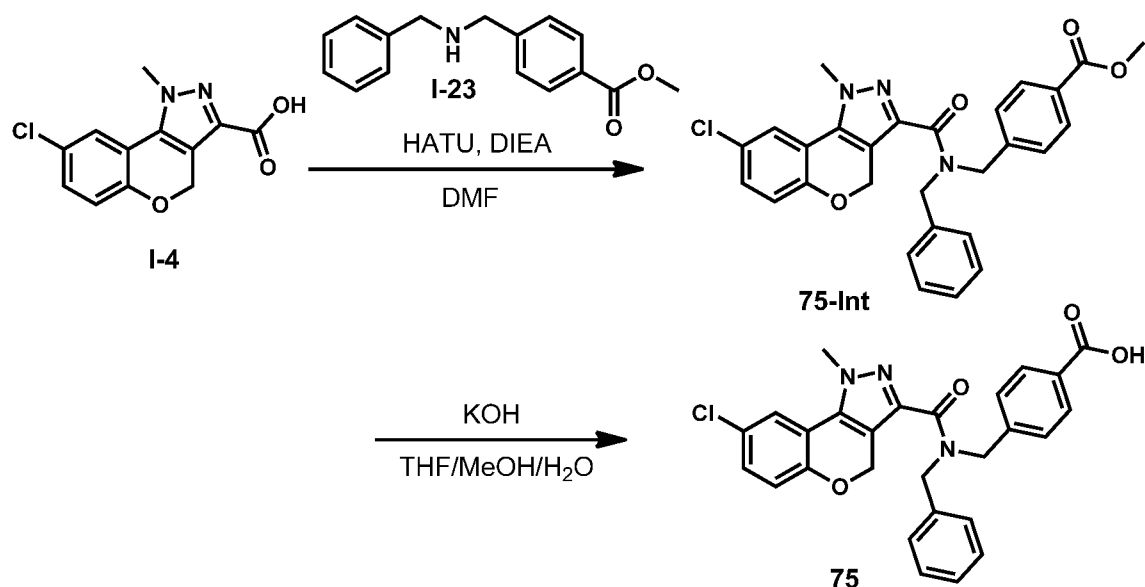
1N KOH (4 mmol, 5 equiv.) was added to a solution of methyl 3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoate (**65-Int**) (0.80 mmol) in THF (4 mL) and MeOH (2 mL) and the solution was stirred at 50 °C for 2 hrs. The solvent was removed and the crude residue was diluted with water. The aqueous solution was acidified with acetic acid (pH ~5) to give the title compound as a white precipitate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 6.76 (m, 10H), 6.21 – 5.77 (m, 1H), 5.46 – 3.94 (m, 9H), 3.56 – 3.38 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*): 537.2 (M+H)⁺.

The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 13** using the appropriate intermediates.

Compound	Structure	Characterization Data
66		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.52 (m, 1H), 7.38 – 6.81 (m, 9H), 6.12 – 5.82 (m, 1H), 5.49 – 3.94 (m, 9H), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 549.3/551.3 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
67		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.12 (m, 11H), 6.14 – 5.81 (m, 1H), 5.47 – 3.82 (m, 9H), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 533.3 (M+H) ⁺ .
68		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.88 – 7.60 (m, 1H), 7.37 – 6.84 (m, 8H), 6.20 – 5.90 (m, 1H), 5.48 – 3.76 (m, 9H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 551.3 (M+H) ⁺ .

Compound	Structure	Characterization Data
69		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.56 – 6.75 (m, 10H), 5.93 (m, 1H), 5.43 – 5.09 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.20 – 3.90 (m, 5H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 16.7 Hz, 2H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 537.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
70		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 6.72 (m, 11H), 6.09 – 5.81 (m, 1H), 5.41 – 5.21 (m, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.26 – 3.86 (m, 5H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 519.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
71		MS (m/z): 519.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t = 1.812
72		MS (m/z): 535.1 / 537.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern); r.t = 1.771
73		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.62 (br s, 1H), 7.92-7.23 (m, 7H), 6.89 (app d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.58 (br s 1H, NH), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.33-3.97 (m, 5H), 3.62-3.54 (m, 2H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 555.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound	Structure	Characterization Data
74		MS (<i>m/z</i>): 537.1 (M+H) ⁺ ; <i>r.t.</i> = 1.698

Example 14**4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid (Compound 75)**

5

Step 1

HATU (43.1 mmol) (Oakwood) was added to a solution of the 8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4**) (39 mmol) and DIEA (15 mL) (Aldrich) in DMF (300 mL) at room temperature. After stirring for 20 mins, methyl 4-((benzylamino)methyl)benzoate (**I-23**) (39 mmol) was added neat as an oil followed by a rinse of DMF (20 mL) and the reaction mixture was stirred for 2 hrs. The mixture was poured onto ice and the resulting precipitate was filtered, rinsed with H₂O (~200 mL). The solid was dissolved in DCM (~300 mL), washed with NaHCO₃ (sat.), H₂O and dried (MgSO₄). The crude material was purified by chromatography (silica gel, loaded neat with DCM rinse, 10-100%

15

EtOAc/Hexanes) and after removal of solvent, an oil was obtained. The oil was suspended in EtOH (~100 mL) and the mixture was heated to reflux while stirring. After stirring for 1 hr, the mixture was cooled to room temperature and the resulting solid was filtered and rinsed with cold EtOH (~50 mL). The filtrate was concentrated (aspirator) and the crystallization was repeated to give methyl 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 8H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.41 (m, 2H), 5.30 – 5.21 (m, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (*m/z*): 502.0 /504.0 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

10 **Step 2**

1.0 M potassium hydroxide (53 mmol) was added to a solution of methyl 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoate (17.5 mmol) in THF (56 mL) and methanol (14 mL) and the mixture was heated to 50 °C for 2 hr. After cooling to room temperature, the solvent was removed (aspirator). The crude residue was diluted with water and the aqueous solution was acidified with acetic acid (to pH ~6) resulting in a precipitate. The precipitate was collected by vacuum filtration and dried overnight under high vacuum. The solid was collected and EtOH (125 mL) was added. The mixture was stirred at 85 °C for 2 hrs and then cooled to room temperature. The solid was filtered, rinsed with cold EtOH (~75 mL) and dried overnight under high vacuum to give 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 8H), 7.12 – 6.97 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 2H), 5.28 – 5.21 (m, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (*m/z*) 488.2/490.2 (M+H)⁺ (chlorine isotope pattern).

Methanol (400 mL) was added to a mixture of 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid (8.20 mmol) and TRIS (8.20 mmol). The reaction was heated to 70 °C for 0.5 hr. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuum. The residue was sonicated in dichloromethane (10 mL) and concentrated again. The resulting white solid was dried under the vacuum pump overnight. The crude material was crystallized by slurring the solid residue in a 4:1 mixture of acetonitrile and methanol (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 hrs to give 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid TRIS salt as a white precipitate. Melting point (195.6 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.25 – 5.14 (m, 2H), 4.61 – 4.48 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.39 (s, 7H).

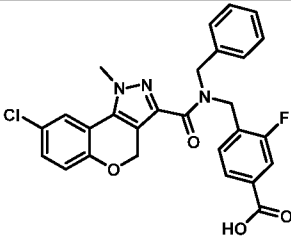
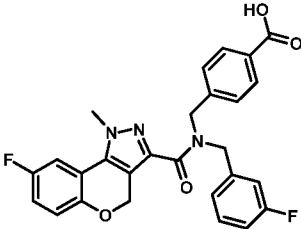
35 In one embodiment, 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid (30.6 mmol) was added to 150 mL acetone to

give a white suspension. To the suspension was gradually added 75 mL meglumine (34 mmol) water solution. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 4 h and then at room temperature for 12 hrs to give 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid meglumine monohydrate salt as a white solid, which
 5 dehydrated at about 71 °C as determined by DSC.

In another embodiment, further heating of the meglumine monohydrate salt at 80 °C, 0% relative humidity in an oven for 30 min. gave a white crystalline solid having a melting point (T_m onset) of 167.5 °C. Alternatively, 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid meglumine monohydrate salt (0.1 mmol) was
 10 added to 1 mL 1:1 (v/v) acetone/water. The resulting mixture was equilibrated at 50 °C for one week to give a white solid, which dehydrated at about 61 °C as determined by DSC.

In yet another embodiment, methanol (100 mL) was added to 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid (4.1 mmol) and meglumine base (4.1 mmol). The resulting suspension was refluxed at 80 °C for 24 hrs
 15 then cooled to room temperature to give 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid meglumine salt as a white solid. Melting point (180.6 °C).

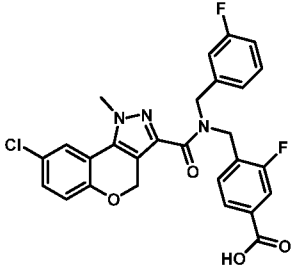
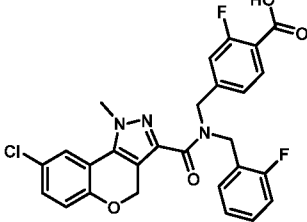
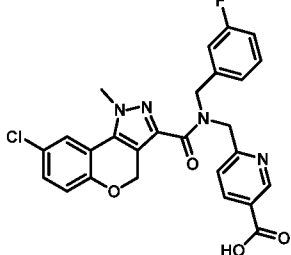
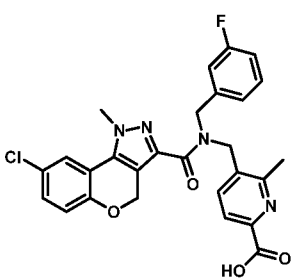
The following compounds were prepared according to the procedures described in **Example 14** using the appropriate intermediates.

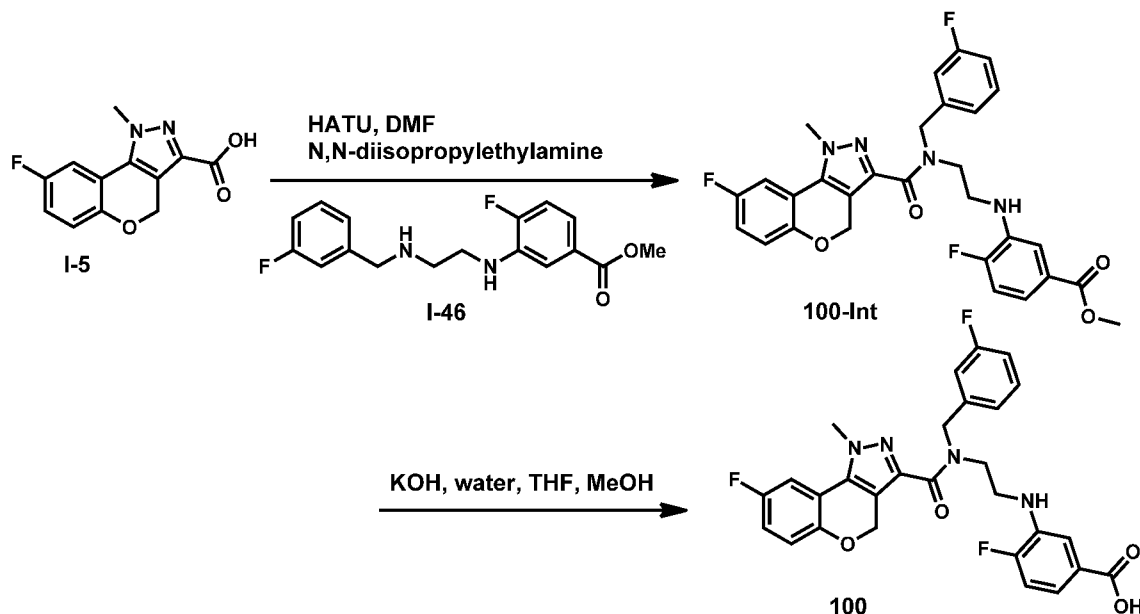
Compound	Structure	Characterization Data
76		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 5.48 – 5.39 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.59 – 4.48 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 506.2/508.2 (M+H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
77		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.19 – 7.02 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 5.33 – 5.22 (m, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 490.2 (M+H) ⁺ .

Compound	Structure	Characterization Data
78		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 5.28 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.13 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 524.2/526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
79		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 6H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.42 – 5.37 (m, 2H), 5.33 – 5.27 (m, 2H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
80		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 4H), 5.47 – 5.41 (m, 2H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 3H), 2.28 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 502.2/504.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
81		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.39 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 524.2/526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
82		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.39 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H), 2.28 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 520.2/522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
83		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.90 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.20 – 6.91 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 5.37 – 5.19 (m, 2H), 4.72 – 4.52 (m, 2H), 4.12 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound	Structure	Characterization Data
84		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 5.48 – 5.39 (m, 2H), 5.34 – 5.18 (m, 2H), 4.67 – 4.46 (m, 2H), 4.21 – 3.90 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 520.2/522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
85		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.02 (m, 6H), 5.43 – 5.34 (m, 2H), 5.34 – 5.21 (m, 2H), 4.68 – 4.50 (m, 2H), 4.20 – 3.94 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 504.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
86		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.22 – 11.02 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 7.10 – 6.99 (m, 9.8, 2H), 6.43 – 6.37 (m, 1H), 5.51 – 5.41 (m, 2H), 5.31 – 5.16 (m, 2H), 4.66 – 4.54 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 527.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
87		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.65 – 8.53 (m, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 4H), 5.47 – 5.40 (m, 2H), 5.34 – 5.27 (m, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 507.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
88		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.24 (m, 4H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 507.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
89		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.53 – 8.40 (m, 2H), 7.93 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.48 – 5.22 (m, 4H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 523.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound	Structure	Characterization Data
90		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (dd, J = 8.1, 17.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.5, 6.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 22.1, 26.9 Hz, 6H), 5.44 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.12 (d, J = 15.7 Hz, 3H). MS (m/z): 524.2/526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
91		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.83 (dd, J = 7.9, 17.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 4.7, 12.1, 20.5 Hz, 6H), 7.24 – 7.00 (m, 3H), 5.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 22.5 Hz, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 506.2/508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
92		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.92 (app d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.46-7.22 (m, 5 H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 5.42 (br s, 2H), 5.32 (br s, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (m/z): 506.1 /508.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern).
93		MS (m/z): 524.1 /526.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern). r.t = 1.709
94		^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.03 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (m/z): 508.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
95		MS (m/z): 506.1 /508.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (chlorine isotope pattern); r.t = 1.801

Compound	Structure	Characterization Data
96		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.33 (m, 1H), 7.83 (app t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.24-7.01 (m, 4H), 5.38 (br s, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.06-4.00 (m, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 524.1 /526.1 (<i>M</i> +H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
97		MS (<i>m/z</i>): 524.1 /526.1 (<i>M</i> +H) ⁺ (chlorine isotope pattern); r.t = 1.751
98		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH): δ 9.01 (br s, 1H), 8.42 (app t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.28-6.89 (m, 6H), 5.37-5.31 (m, 4H), 4.74 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H, NMe rotamers visible). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 507.1 /509.1 (<i>M</i> +H) ⁺ (chlorine isotope pattern).
99		¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.54 (br s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.54 (app dd, <i>J</i> = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.98 (app d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (app d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 5.24 (br s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 2.45 (app d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H). Mixture of rotamers. MS (<i>m/z</i>): 521.1 /523.1 (<i>M</i> +H) ⁺ (chlorine isotope pattern).

Example 15**4-Fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid (Compound 100)**

5

Step 1

HATU (1.2 mmol) was added to a mixture of 8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxylic acid (**I-5**) (1.1 mmol), Hunigs Base (2.4 mmol) and DMF (5 mL). A solution of methyl 4-fluoro-3-((2-(3-fluorobenzyl)amino)ethyl)amino)benzoate (**I-46**) (1.1 mmol) in DMF (3 mL) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hrs. The mixture was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous phase was washed with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, brine, and then dried over MgSO₄. The material was purified by chromatography (silica, 0-60% ethyl acetate/hexanes) to give methyl 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoate (**100-Int**).

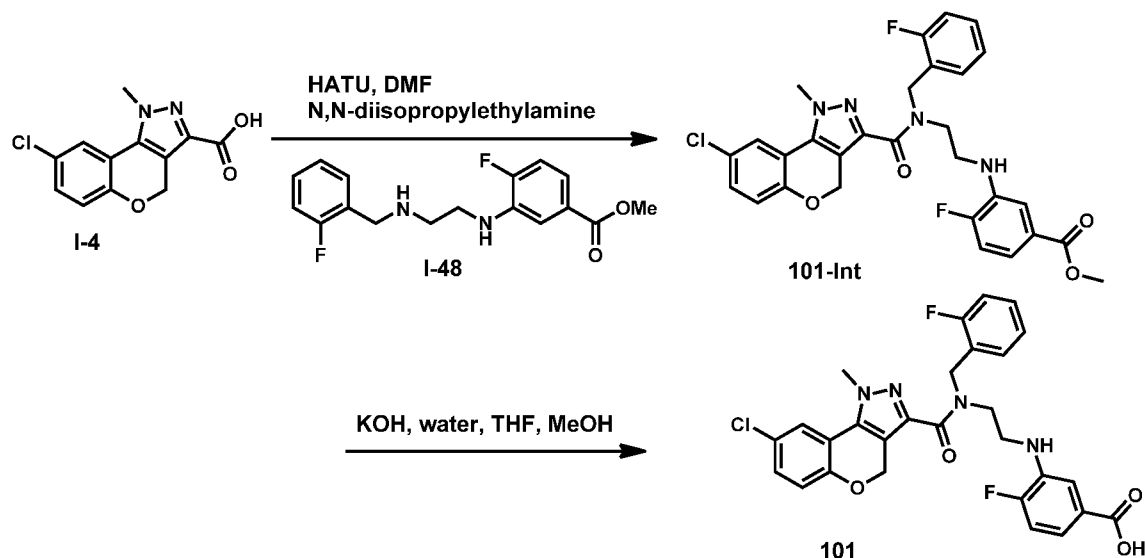
Step 2

1N KOH (4 mmol, 5 equiv.) was added to a solution of methyl 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoate (**100-Int**) (0.80 mmol) in THF (4 mL) and MeOH (2 mL) and the solution was stirred at 50 °C for 2 hrs. The solvent was removed and the crude residue was diluted with water. The aqueous solution was acidified with acetic acid (pH ~5) to give 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-

carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid as a white precipitate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.61 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 6.82 (m, 9H), 6.11 – 5.81 (m, 1H), 5.43 – 4.70 (m, 4H), 4.15 – 3.94 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 2H). MS (*m/z*): 537.2 (M+H)⁺; r.t.=1.618; Elemental Analysis: calcd. for 0.50, C₂₈H₂₂F₃N₄O · 0.52 H₂O: C, 61.65; H, 4.43; N, 10.45); found: C:61.75; H:4.21;N:10.31.

4-Fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid (7.5 mmol) added to a solution of TRIS (7.5 mmol) in MeOH (400 mL). The reaction was stirred at 60 °C for 30 mins. After cooling to room temperature, the solvent was removed and the crude material was azeotroped with dichloromethane (2x). The resulting glassy solid was slurried in ethyl acetate (200 mL). The slurry was stirred at room temperature for 24 hrs. The resulting solid was collected by filtration to give 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid TRIS salt as a solid. Melting point (160 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ 7.62 – 6.70 (m, 10H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.45 – 5.15 (m, 2H), 4.75-4.55 (m, 2H), 4.16 – 3.5 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 13H). Anal.Calcd for C₃₂H₃₄F₃N₅O₇ · 1.3 H₂O: C, 56.36; H, 5.42; N, 10.27 · 1 H₂O Found: C, 56.25; H, 5.29; N, 10.32.

A solution of L-arginine (0.20 mmol) in deionized water (3 mL) was added to a suspension 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid (0.20 mmol) in MeOH (12 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 0.5 hr and then stirred for 2 hrs at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the crude material was crystallized by slurrying the solid residue in acetonitrile (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for additional 24 hrs to give 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino) benzoic acid L-arginine salt as a white precipitate. Melting point (161°C).

Example 16**3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid (Compound 101)**

5

3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid was prepared according to the procedure described in **Example 13** using the appropriate intermediates. MS (m/z): 553.2 /555.2 ($M+H$)⁺ (chlorine isotope pattern); r.t.=1.871.

10

BIOLOGICAL ASSAYS**Human GST-FXR LBD Co-activator interaction Assay**

The FXR HTRF assay is a biochemical assay measuring the interaction between FXR and a coactivator protein (SRC1). The ligand-induced interaction with a coactivator protein is a critical step in transcriptional activation by FXR. Thus, this is an assay designed to measure FXR agonist activity of the test compounds.

15

Recombinant human Farnesoid X Receptor (FXR) ligand binding domain (amino acids 193-472) fused to glutathione S-transferase (GST) purified protein (GST-FXR LBD) was purchased (Invitrogen). The ligand-dependent interaction between GST-FXR LBD and a peptide derived from Steroid Receptor Coactivator-1 (SRC-1) was monitored by Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). GST-FXR LBD was mixed with a biotin-labeled SRC-1 peptide (Sequence: Biotin-CPSSHSLTERHKILHRLQEG -SPS-CONH₂, American Peptide) in assay buffer (50 mM Tris·HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM TCEP and 0.2% bovine serum albumen) and plated in 384 black Proxi plates (Greiner Bio-One). Test compounds (in DMSO solution) and detection reagents (anti-GST-Cryptate labeled antibody and Streptavidin-XL665

20

conjugate; CisBio) were added in assay buffer containing 50 mM KF. Plates are incubated at room temperature in the dark for 2.5 hrs before reading on an Envision (PerkinElmer) at 665 nm and 590 nm. The HTRF assay results were calculated from the 665 nm/590 nm ratio (ratio = $(A_{665nm} / A_{590nm}) \times 10^4$) and expressed in Delta F% = $(R_{\text{sample}} - R_{\text{negative}}) /$

5 $R_{\text{negative}} \times 100$.

A negative control (without Streptavidin-XL665) was run with each assay and represented the background fluorescence. A reference FXR agonist, (E)-3-(2-chloro-4-((3-(2,6-dichlorophenyl)-5-isopropylisoxazol-4-yl)methoxy)styryl)benzoic acid (Compound GW4064), was included in each experiment as positive control. The efficacy of each test compound was compared to that of GW4064. At each concentration, the relative activity of the test compound was expressed as $\text{Response\%} = (R_{\text{sample}} - R_{\text{DMSO}}) / (R_{\text{positive}} - R_{\text{DMSO}})$, where R_{sample} is the HTRF response (expressed in Delta F%) for the test compound, R_{positive} is the maximal response for GW4064 at saturating concentrations, and R_{DMSO} is the response for DMSO control. The EC_{50} values were calculated using GraphPad Prism (GraphPad Software) using non-linear regression curve fit (log(agonist) vs. response – variable slope (four parameters)).

Table 1 summarizes EC_{50} values for the compounds of the invention in human GST-FXR LBD co-activator interaction assay.

Table 1

Compound Number	FXR coactivator interaction assay (HTRF) (μM)	Compound Number	FXR coactivator interaction assay (HTRF) (μM)
1	0.0012	52	0.0026
2	0.0006	53	0.017
3	0.00051	54	0.021
4	0.00075	55	0.013
5	0.00080	56	0.040
6	0.0024	57	0.030
7	0.0010	58	0.022
8	0.0033	59	0.028
9	0.0036	60	n.d.
10	0.0017	61	0.089
11	0.0033	62	0.074
12	0.0054	63	0.0060
13	0.00080	64	0.00060
14	0.00084	65	0.007
15	0.00222	66	n.d.
16	0.0034	67	n.d.
17	0.0010	68	n.d.
18	0.0004	69	0.025

Compound Number	FXR coactivator interaction assay (HTRF) (μ M)	Compound Number	FXR coactivator interaction assay (HTRF) (μ M)
19	0.0005	70	0.081
20	0.0005	71	0.022
21	n.d.	72	0.0026
22	n.d.	73	0.020
23	n.d.	74	0.055
24	0.0032	75	0.006
25	0.0007	76	0.0096
26	n.d.	77	0.0079
27	0.0014	78	0.0083
28	0.00038	79	0.022
29	0.00067	80	0.016
30	0.00060	81	0.021
31	0.00047	82	0.012
32	0.00074	83	0.014
33	0.0015	84	0.018
34	0.0021	85	0.035
35	0.00077	86	0.012
36	0.033	87	0.028
37	0.024	88	0.015
38	0.0026	89	n.d.
39	0.0059	90	0.005
40	0.0086	91	0.0065
41	0.0040	92	0.014
42	0.0025	93	0.013
43	0.018	94	0.032
44	0.011	95	0.0035
45	0.015	96	0.0036
46	0.0032	97	0.017
47	0.00053	98	n.d.
48	0.061	99	0.029
49	0.017	100	0.024
50	0.011	101	0.0055
51	0.0098		

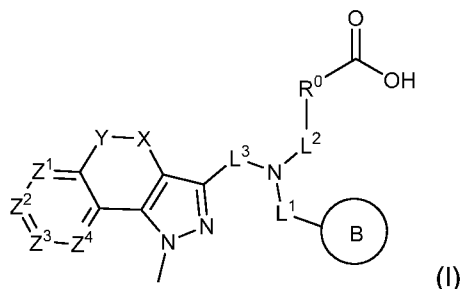
n.d. = not determined

It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited
5 herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

CLAIMS

WE CLAIM:

1. A compound according to formula (I),



5 or a pharmaceutical acceptable salt thereof, wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl;

Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring A is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

10 Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; 4-6 membered heterocycle comprising 1-2 N, O or S heteroatoms; or C_{3-7} cycloalkyl; and said Ring B is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

X is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

15 Y is $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, $*-O(CR^4R^5)-$ or $-NR-$, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 are each independently $-CR^3-$ or $-N-$;

L^1 is $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ or $*^1-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, wherein "*1" indicates the point of attachment of L^1 to N;

20 L^2 is $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$, or $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; wherein "*2" indicates the point of attachment of L^2 to N;

L^3 is $-(CR^4R^5)-$ or $-C(O)-$;

each R^2 is independently halo, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

25 R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

2. The compound of claim 1, wherein,

R^0 is Ring A or C_{1-6} alkyl;

Ring A is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; or C₃₋₇ cycloalkyl; and said Ring A is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R²;

Ring B is aryl; 5-10 membered heteroaryl comprising 1-3 N, O or S heteroatoms; or C₃₋₇ cycloalkyl; and said Ring B is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R²;

X is -(CR⁴R⁵)-;

Y is -O-, -(CR⁴R⁵)-, or *-O(CR⁴R⁵)-, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z¹, Z², Z³, and Z⁴ are each independently -CR³- or -N-;

L¹ is *¹-(CR⁴R⁵)₁₋₂- wherein "*" indicates the point of attachment of L¹ to N;

L² is *²-(CR⁴R⁵)₁₋₂-, *²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-, *²-(CR⁴R⁵)₂-O-, *²-(CR⁴R⁵)₂-NR- or *²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-(CR⁴R⁵)-; wherein "*" indicates the point of attachment of L² to N;

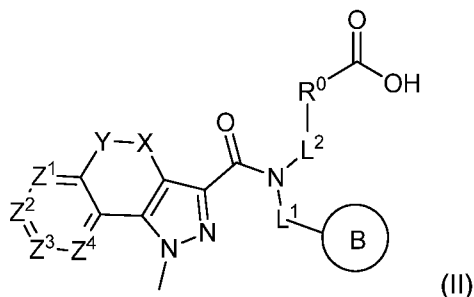
L³ is -C(O)-;

each R² is independently halo, C₁₋₆ alkyl, or halo-substituted C₁₋₆ alkyl;

each R³ is independently hydrogen, halo, or C₁₋₆ alkyl;

R, R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or C₁₋₆ alkyl.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein the compound is of Formula (II):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein,

R⁰ is Ring A or C₁₋₆ alkyl; wherein Ring A is phenyl, pyridyl or cyclopropyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R²;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and C₃₋₇ cycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R²;

X is -(CR⁴R⁵)-;

Y is -O-, -(CR⁴R⁵)- or *-O(CR⁴R⁵)-, wherein "*" indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

Z¹, Z², Z³, and Z⁴ are each independently -CR³- or -N-;

L¹ is *¹-(CR⁴R⁵)₁₋₂- wherein "*" indicates the point of attachment of L¹ to N;

L² is *²-(CR⁴R⁵)₁₋₂-, *²-(CR⁴R⁵)-C(O)-NR-, *²-(CR⁴R⁵)₂-O-, *²-(CR⁴R⁵)₂-NR- or

$^{*2}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$; where “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;

each R^2 is independently halo, C_{1-6} alkyl, or halo-substituted C_{1-6} alkyl;

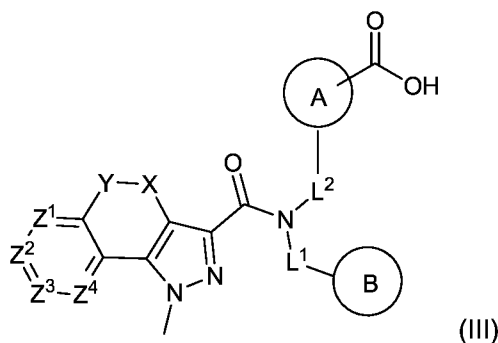
each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and

R , R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl.

5

4. The compound according to any one of claims 1-3, wherein R^0 is selected from $^{*3}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^{*3}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, and $^{*3}-\text{cyclopropane-1,1,-diyl}$, wherein “ ^{*3} ” indicates the point of attachment of R^0 to L^2 .

10 5. The compound according to any one of claims 1-3, wherein the compound is of Formula (III):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

15 Ring A is phenyl or pyridyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

Ring B is selected from phenyl, pyridyl, 1*H*-indolyl, and cyclopentyl, each of which is unsubstituted or substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 ;

L^1 is $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$;

20 L^2 is selected from $-(\text{CH}_2)-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $^{*2}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $^{*2}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, and $^{*2}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$; wherein “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;

X is CH_2 ;

Y is selected from $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ and $^{*}-\text{O}-\text{CH}_2-$, wherein “ * ” indicates the point of attachment of Y to the ring containing the Z ring atoms;

25 Z^1 is CR^3 or N;

Z^2 is CR^3 ;

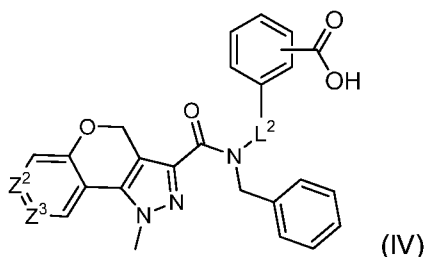
Z^3 is CR^3 ;

Z^4 is CR^3 or N;

each R^2 is independently selected from halo, methyl, and trifluoromethyl;

each R^3 is independently hydrogen, halo, or C_{1-6} alkyl; and
each of R^4 and R^5 is independently hydrogen or methyl.

6. The compound according any one of claims 1 to 5, wherein Y is $-O-$.
7. The compound according to any one of claims 1 to 6, wherein L^1 is $-CH_2-$.
- 5 8. The compound according to any one of claims 1 to 7, wherein L^2 is selected from $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, and $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; wherein “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;
9. The compound according to any one of claim 1 to 8, wherein L^2 is $-CH_2-$.
10. The compound according to any one of claim 1 to 9, wherein each R^2 is independently
10 fluoro or methyl.
11. The compound according to any one of claim 1 to 10, wherein each R^3 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, and methyl.
12. The compound according to any one of claims 1 to 10, wherein
15 Z^1 is selected from CH, CF, CCH_3 , and N;
 Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ;
 Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and
 Z^4 is CH or N.
13. The compound of claim 1, wherein said compound is of Formula (IV):



- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein
each phenyl ring is optionally further substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;
 L^2 is selected from $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, and $^{*2}-CH_2C(O)NH-$,
wherein “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;
- 25 Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and
 Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 .

14. The compound according to any one of claims 1-13 selected from:

- 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 5 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 10 3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1,8-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1,6-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 15 3-(2-(7-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(7-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 20 N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(6,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 25 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1,7-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1,6-dimethyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 30 3-(2-(8-chloro-6-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 35

- 3-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(N-benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 5 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinoline-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]quinoline-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 10 (S)-4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)propanamido)benzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 15 3-(2-(8-chloro-7-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobenzyl)-1,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-(2-(N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 20 3-(2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 25 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 30 3-(2-(N-benzyl-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(9-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 35 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;

- 3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 5 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-5-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-methylbenzoic acid;
- 10 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2-methylpropanoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-2,2-dimethylpropanoic acid;
- 1-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)methylcyclopropanecarboxylic acid;
- 15 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;
- 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;
- 20 N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-methylbenzoic acid;
- 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-dimethylbenzoic acid;
- 25 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-4-fluorobenzoic acid;
- 4-(2-(8-chloro-N-(cyclopentylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-dimethylbenzoic acid;
- 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid;
- 30 4-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-(trifluoromethyl)benzoic acid;
- 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid;
- 35 3,5-difluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;

- 4-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3,5-difluorobenzoic acid;
- 4-(2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 5 4-(2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 4-(2-(N-benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;
- 10 4-(2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 4-(2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 15 3-fluoro-4-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;
- 4-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)-3-fluorobenzoic acid;
- 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;
- 20 3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 25 3-((2-(8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;
- 3-((2-(7,8-difluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 30 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;
- 4-fluoro-3-((2-(N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;
- 35 3-((2-(N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;

- 3-((2-(N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 3-((2-(7,8-difluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 5 3-((2-(N-benzyl-7,8-difluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid;
- 10 4-((8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((8-chloro-N-(3,5-difluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 15 4-((N-benzyl-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid;
- 4-((8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((8-chloro-N-(2,3-difluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 20 4-((8-chloro-N-(3-fluoro-5-methylbenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((N-(3,5-difluorobenzyl)-8-fluoro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 25 4-((8-chloro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid;
- 3-fluoro-4-((8-fluoro-1-methyl-N-(3-methylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((N-((1H-indol-5-yl)methyl)-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 30 5-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)picolinic acid;
- 4-((8-chloro-N-((5-fluoropyridin-3-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 35 4-((8-chloro-N-((5-chloropyridin-3-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;

- 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid;
- 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid;
- 5 N-benzyl-N-(4-carbamoylbenzyl)-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide;
- 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid;
- 10 3-fluoro-4-((8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;
- 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid ;
- 15 4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-3-fluorobenzoic acid
- 4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-2-fluorobenzoic acid;
- 6-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)nicotinic acid;
- 20 5-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)-6-methylpicolinic acid;
- 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid; and
- 25 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. The compound according to claim 1 selected from:
- 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 30 4-fluoro-3-(2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;
- 3-(2-(7-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)benzoic acid;

3-(2-(7,8-difluoro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)acetamido)-4-fluorobenzoic acid;

3-(2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethoxy)benzoic acid;

5 3-((2-(8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;

3-((2-(8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)-4-fluorobenzoic acid;

10 4-((N-benzyl-8-chloro-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;

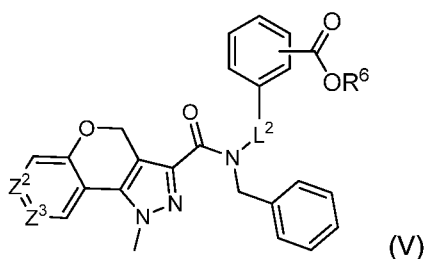
4-((8-chloro-N-(2-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid;

4-((8-chloro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)methyl)benzoic acid; and

15 4-fluoro-3-((2-(8-fluoro-N-(3-fluorobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazole-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A compound of Formula (V)



20

wherein each phenyl ring is optionally further substituted by 1-2 substituents independently represented by R^2 , wherein R^2 is fluoro or methyl;

L^2 is selected from $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, and $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, wherein “ ^{*2} ” indicates the point of attachment of L^2 to N;

25 Z^2 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ;

Z^3 is selected from CH, CF, CCl, and CCH_3 ; and

R^6 is C_{1-6} alkyl.

17. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
18. A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to
5 any one of claims 1-16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second therapeutic agent.
19. A method for treating a condition mediated by farnesoid X receptors (FXR) in a subject suffering therefrom, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-16 or a pharmaceutically acceptable salt
10 thereof, and optionally in combination with a second therapeutic agent.
20. A compound according to any one of claims 1-16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally in combination with a second therapeutic agent, for use in treating a condition mediated by FXR.
21. Use of a compound of any one of claims 1-16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
15 and optionally in combination with a second therapeutic agent, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition mediated by FXR in a subject.
22. The compound for use according to claim 20 or the use of a compound for the preparation of a medicament according to claim 21, wherein said condition mediated by FXR is a liver disease or a gastrointestinal disease.
- 20 23. The compound for use according to claim 22 or the use of a compound for the preparation of a medicament according to claim 22, wherein said condition mediated by FXR is a liver disease selected from intrahepatic cholestasis, estrogen-induced cholestasis, drug-induced cholestasis, cholestasis of pregnancy, parenteral nutrition-associated cholestasis, progressive familial cholestasis (PFIC), Alagille syndrome, primary biliary cirrhosis (PBC),
25 primary sclerosing cholangitis, ductopenic liver transplant rejection, liver transplant associated graft versus host disease, cystic fibrosis liver disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic liver disease, and parenteral nutrition-associated liver disease.
24. The compound for use according to claim 22 or the use of a compound for the preparation
30 of a medicament according to claim 22, wherein said condition mediated by FXR is a

gastrointestinal disease selected from primary bile acid diarrhea, secondary bile acid diarrhea, bile reflux gastritis, and inflammatory bowel disease.

25. The compound for use according to claim 20 or the use of a compound for the preparation of a medicament according to claim 21, wherein said condition mediated by FXR is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/063948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4162 C07D471/04 C07D491/052
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/140183 A1 (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) page 1; claim 1 -----	1-25
A	WO 2009/012125 A1 (LILLY CO ELI [US]; GENIN MICHAEL JAMES [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISC) 22 January 2009 (2009-01-22) page 1 - page 2 -----	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2014

Date of mailing of the international search report

07/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/063948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007140183	A1	06-12-2007	BR PI0712262 A2 10-07-2012
		CN 101448791 A 03-06-2009	
		WO 2007140183 A1 06-12-2007	

WO 2009012125	A1	22-01-2009	AR 067540 A1 14-10-2009
		AT 539065 T 15-01-2012	
		AU 2008276236 A1 22-01-2009	
		CA 2693406 A1 22-01-2009	
		CN 101743232 A 16-06-2010	
		CO 6270212 A2 20-04-2011	
		DK 2178851 T3 06-02-2012	
		DO P2010000018 A 31-01-2010	
		EA 201070148 A1 30-06-2010	
		EC SP109879 A 26-02-2010	
		EP 2178851 A1 28-04-2010	
		ES 2376176 T3 09-03-2012	
		HR P20120048 T1 29-02-2012	
		JP 5373788 B2 18-12-2013	
		JP 2010533722 A 28-10-2010	
		KR 20100020999 A 23-02-2010	
		MA 31683 B1 01-09-2010	
		PE 08092009 A1 27-06-2009	
		PT 2178851 E 27-02-2012	
		RS 52216 B 31-10-2012	
		SI 2178851 T1 29-02-2012	
		SV 2010003458 A 10-01-2011	
		TW 200906823 A 16-02-2009	
		US 2010152166 A1 17-06-2010	
		WO 2009012125 A1 22-01-2009	

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

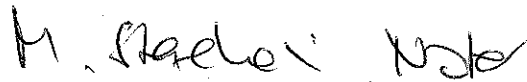
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

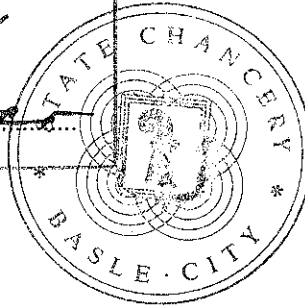
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

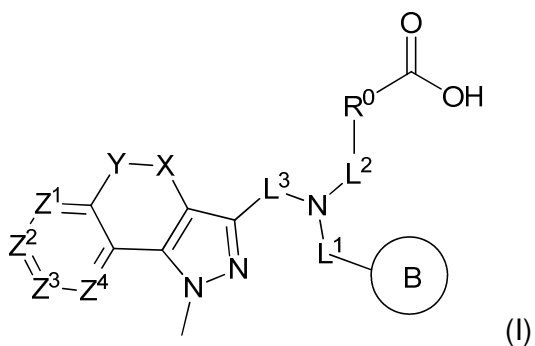
Heidi Fischer



COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LOS RECEPTORES X FARNESOIDES

RESUMEN

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula I:



5

un estereoisómero, enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un conjugado aminoácido del mismo; en donde las variables son como se definen en el presente documento; y sus composiciones farmacéuticas, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores X farnesoides (FXR).