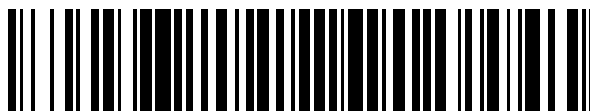


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 481**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 215/48</b>	(2006.01)	<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 235/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 265/36</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 241/42</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/34</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/42</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012 PCT/EP2012/068101**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037960**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12759142 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2766344**

54 Título: **Ligandos del receptor EP1**

30 Prioridad:

**16.09.2011 EP 11382296**

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

**10.08.2017**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda Mare de Déu de Montserrat 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARCELLER GONZÁLEZ, ELENA;  
MERCÈ VIDAL, RAMON;  
CALDENTEY FRONTERA, FRANCESC XAVIER;  
RODRÍGUEZ GARRIDO, ANTONIO, DAVID y  
SALAS SOLANA, JORDI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 629 481 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Ligandos del receptor EP1

**Campo de la invención**

5 La presente invención pertenece al campo de ligandos del receptor EP1. Más específicamente, se refiere a compuestos de fórmula general (I) que tienen gran afinidad y selectividad para el receptor EP1. La invención también se refiere al procedimiento para su preparación, a compuestos para su uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP1 así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

**Antecedentes de la invención**

10 Los prostanooides son una familia de eicosanoides que comprenden prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (Tx). Sus receptores pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) de receptores y pueden agruparse en cinco clases, concretamente, prostaglandina D (DP), prostaglandina E (EP), prostaglandina F (FP), prostaglandina I (IP) y tromboxano A (TP) basándose en su sensibilidad a cinco prostanooides que se producen de manera natural, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>[alfa], PGI<sub>2</sub> y TxA<sub>2</sub>, respectivamente (Coleman, R. A., 2000).

Las prostaglandinas contribuyen a la sensibilización de neuronas nociceptivas periféricas y centrales durante la inflamación periférica (Dirig y Yaksh, 1999) y desempeñan un importante papel en la patogénesis del dolor neuropático tras lesión de nervios (Syriatowicz *et al.* 1999; Kawahara *et al.*, 2001; Samad *et al.*, 2002; Ma y Eisenach, 2003; Durrenberger *et al.*, 2006).

20 Se considera que la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) es el prostanoides pronociceptivo dominante. Guay y colaboradores, que analizaron las concentraciones de diferentes prostaglandinas en el líquido cefalorraquídeo, encontraron que PGE<sub>2</sub> era el prostanoides más prevalente y presentaba el máximo aumento tras la inflamación periférica inducida por carragenanos (Guay *et al.*, 2004). Se genera PGE<sub>2</sub> en la mayoría de las células en respuesta a lesión mecánica, térmica o química y ataque inflamatorio, dando como resultado sensibilización o activación directa de terminaciones nerviosas sensoriales cercanas. Su producción requiere la actividad de al menos una de las dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 que se expresa de manera constitutiva o COX-2 que es inducible y particularmente relevante para la formación de PGE<sub>2</sub> inducida por inflamación. Por tanto, inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2, e inhibidores de COX-2 selectivos proporcionan un buen alivio del dolor. Sin embargo, el uso a largo plazo está asociado con efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares, respectivamente.

30 Los componentes posteriores de la cascada inflamatoria podrían ser un enfoque alternativo para el tratamiento del dolor asociado a PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> se une a cuatro diferentes receptores acoplados a proteína G denominados EP1, EP2, EP3 y EP4 (Narumiya *et al.*, 1999).

Estudios que emplean antagonistas sugieren que el bloqueo de los receptores EP1, EP2, EP3 o EP4 puede reducir determinados tipos de dolor (Oka *et al.* 1997; Omote *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 2006) y los agonistas aumentan las respuestas nociceptivas (Minami *et al.*, 1994). Entre estos subtipos de receptores de PGE<sub>2</sub>, la mayoría de los estudios de descubrimiento de fármacos se han centrado en los receptores EP1 (Hall *et al.*, 2007).

40 La estimulación del receptor EP1 media aumentos en iones calcio intracelulares, facilitando la liberación de neurotransmisor (Asbóth *et al.*, 1996). El receptor EP1 se expresa preferentemente en neuronas sensoriales primarias, incluyendo sus terminales de la médula espinal (Oidda *et al.*, 1995) aunque también se distribuye en otros tejidos (Breyer *et al.*, 2000; Schlötzer-Schrehardt *et al.*, 2002). En el cerebro, se encontraron diferencias marcadas en el nivel de expresión de EP1 entre las regiones cerebrales. Se encontraron los niveles más intensos de ARNm de EP1 en cerebelo y corteza parietal, seguido en orden descendente por cuerpo estriado y corteza frontal. El hipotálamo, hipocampo y tronco encefálico mostraban una señal de ARNm de EP1 de bajo nivel (Candelario-Jalil *et al.*, 2005). En la médula espinal, varios estudios han notificado los efectos de PGE<sub>2</sub> sobre la excitabilidad neuronal o transmisión sináptica (Baba *et al.*, 2001) y transmisión del dolor (Nakayama *et al.*, 2004). Por tanto, los antagonistas del receptor EP1, que bloquean la cascada de retroalimentación positiva mediada por PGE<sub>2</sub>, pueden dar como resultado eficacia analgésica. A este respecto, usando ratones deficientes en receptores EP, se ha descrito una contribución prominente de receptores EP1 (Minami *et al.*, 2001). Ratones deficientes en EP1 *-/-* demostraron un papel de este receptor en la mediación de la sensibilización térmica periférica tras inyección de PGE<sub>2</sub> subcutánea (Moriyama *et al.* 2005; Johansson *et al.* 2011), y se ha notificado que el antagonismo del receptor EP1 reduce la hiperalgesia mecánica en ratas con nervios lesionados (Kawahara *et al.*, 2001), en el modelo de carragenanos (Nakayama *et al.* 2002) o en el modelo incisional de dolor posoperatorio (Omote *et al.* 2002). Además, los antagonistas de EP1 demostraron actividad analgésica en un modelo de adyuvante completo de Freund de artritis de la articulación de la rodilla (Giblin *et al.*, 2007; Hall *et al.*, 2009). Se ha notificado también que la contribución de PGE<sub>2</sub> en la hipersensibilidad a dolor visceral humano está mediada a través del receptor EP1 (Sarkar *et al.*, 2003).

Además de ser útil para modular el dolor, los antagonistas de EP1 también pueden ser útiles para el tratamiento o la

5 prevención de otras enfermedades mediadas por el receptor EP1 tales como trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas.

10 A su vez, los agonistas del receptor EP1 también pueden tener varias utilidades. Éstas incluyen, pero no se limitan al tratamiento de la gripe, curación de fracturas óseas, enfermedad ósea, glaucoma, hipertensión ocular, dismenorrea, parto prematuro, trastornos inmunitarios, osteoporosis, asma, alergia, fertilidad, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, enfermedad periodontal, úlcera gástrica y enfermedad renal. Los agonistas de receptores EP también pueden ser útiles para la expansión de poblaciones de células madre hematopoyéticas.

15 Basándose en los resultados mencionados anteriormente que proceden de estudios en animales y seres humanos, se ha identificado el receptor EP1 como una diana selectiva para el desarrollo de nuevas posibles terapias para el tratamiento de aquellos trastornos en los que está implicada la acción de PGE2. En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas y antagonistas del receptor EP1, está dirigiéndose un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. A pesar de los intensos esfuerzos de investigación en esta área, se han notificado muy pocos compuestos con actividad EP1 selectiva.

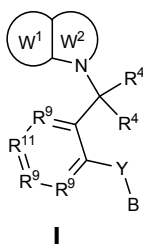
20 Por tanto, existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor EP1, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades "de capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas en relación con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

La presente invención en el presente documento proporciona algunos compuestos novedosos que cumplen con las propiedades mencionadas anteriormente.

### Objeto de la invención

25 La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad para receptores EP1 que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con EP1.

Específicamente, un objeto de la invención es un compuesto de fórmula general I:



en la que:

35  $W^1$  es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en la que  $W^1$  está sustituido con un  $R^1$  y opcionalmente sustituido con un o más  $R^2$ ;

$W^2$  es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 átomo de N y puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; en la que dicho anillo es aromático, saturado o parcialmente insaturado, y que está opcionalmente sustituido por uno o más  $R^3$ ;

40  $R^1$  es  $-R^6-R^7$ ;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , CN,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{15}$  y  $-SO_2R^{15}$ ;

cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , -alquilenilo- $C_{1-4}-OR^{14}$ , -alquilenilo- $C_{2-4}-COOH$ , =O y CN;

45 cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo- $C_{1-6}$ , o ambos  $R^4$  junto con el

átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, -OH, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -alquilenilo-C<sub>1-4</sub>-, -O-alquilenilo-C<sub>1-4</sub>- y -alquilenilo-C<sub>2-4</sub>-;

5 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, 5-tetrazolilo, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -CONH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>14</sup>CONR<sup>14</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> y -SO<sub>2</sub>-NHCOR<sup>15</sup>;

Y se selecciona del grupo que consiste en -alquilenilo-C<sub>2-4</sub>-, -O-alquilenilo-C<sub>1-4</sub>-, -alquilenilo-C<sub>2-4</sub>-, -alquilenilo-C<sub>1-4</sub>-O-, -NR<sup>13</sup>-alquilenilo-C<sub>1-4</sub>- y -alquilenilo-C<sub>1-4</sub>-NR<sup>13</sup>;

10 B se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C<sub>2-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> y Cy, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup> y -CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR<sup>10</sup> y N;

15 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo-C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo-C<sub>1-6</sub> e hidroxialquilo-C<sub>1-6</sub>;

R<sup>11</sup> es CR<sup>5</sup> o N,

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup> y cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>;

20 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo-C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>15</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub>;

25 Cy es un anillo policíclico de 8-12 miembros o monocíclico de 3-6 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y que puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado y en el que uno o más átomos de C o S en Cy pueden oxidarse para formar CO, SO o SO<sub>2</sub>;

con la condición de que cuando W1 y W2 son un bencimidazol, R6 y R7 no sean al mismo tiempo respectivamente un -O-alquilenilo-C<sub>1-4</sub> y un -CO<sub>2</sub>H o de que R<sup>7</sup> no sea -CONH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

y las sales, solvatos y profármacos del mismo.

También es un objeto de la invención el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I).

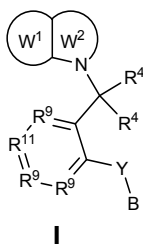
30 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para su uso como medicamento.

Aún otro objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I) para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP1. Esto incluye pero no se limita a enfermedades tales como dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; 35 hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o portador farmacéuticamente aceptable.

**Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



en la que:

- 5  $W^1$  es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en la que  $W^1$  está sustituido con un  $R^1$  y opcionalmente sustituido con uno o más  $R^2$ ;
- $W^2$  es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 átomo de N y puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S; en la que dicho anillo es aromático, saturado o parcialmente insaturado, y que está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^3$ ;
- 10  $R^1$  es  $-R^6-R^7$ ;
- cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , CN,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{15}$  y  $-SO_2R^{15}$ ;
- cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , -alquilenilo- $C_{1-4}-OR^{14}$ , -alquenileno- $C_{2-4}-COOH$ , =O y CN;
- 15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo- $C_{1-6}$ , o ambos  $R^4$  junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo- $C_{3-6}$ ;
- $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , -OH, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-SO_2R^{15}$ ;
- $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -alquilenilo- $C_{1-4}$ -, -O-alquilenilo- $C_{1-4}$ - y -alquenileno- $C_{2-4}$ ;
- 20  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ , 5-tetrazolilo, - $OPO_3H_2$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-CONR^{12}R^{12}$ ,  $-CONH-SO_2R^{12}$ ,  $-NR^{14}CONR^{14}-SO_2R^{15}$  y  $-SO_2-NHCOR^{15}$ ;
- Y se selecciona del grupo que consiste en -alquilenilo- $C_{2-4}$ -, -O-alquilenilo- $C_{1-4}$ -, -alquenileno- $C_{2-4}$ -, -alquilenilo- $C_{1-4}-O$ -,  $-NR^{13}$ alquilenilo- $C_{1-4}$ - y -alquilenilo- $C_{1-4}-NR^{13}$ ;
- 25 B se selecciona del grupo que consiste en alquilo- $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y Cy, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^8$ ;
- cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , alquilo- $C_{1-6}$ , -OH, -CN,  $-CH_2OR^{14}$  y  $-CONR^{12}R^{12}$ ;
- cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $CR^{10}$  y N;
- cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$  e hidroxialquilo- $C_{1-6}$ ;
- 30  $R^{11}$  es  $CR^5$  o N,
- cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$   $-NR^{14}R^{14}$  y cicloalquilo- $C_{3-6}$ ;
- cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$  y cicloalquilo- $C_{3-6}$ ;
- 35 cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo- $C_{1-6}$ ;
- cada  $R^{15}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo- $C_{1-6}$ ;
- Cy es un anillo policíclico de 8-12 miembros o monocíclico de 3-6 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y que puede ser aromático, saturado o

parcialmente insaturado y en el que uno o más átomos de C o S en Cy pueden oxidarse para formar CO, SO o SO<sub>2</sub>; con la condición de que cuando W1 y W2 son un bencimidazol, R6 y R7 no sean al mismo tiempo respectivamente un -O-alkileno-C<sub>1-4</sub> y un -CO<sub>2</sub>H o de que R<sup>7</sup> no sea -CONH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

y las sales y solvatos de los mismos.

5 También se incluyen dentro del ámbito de la invención los isómeros, polimorfos, isótopos, sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I). Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) a lo largo de toda la presente memoria descriptiva incluye una referencia a cualquier isómero, polimorfo, isótopo, sal o solvato de tal compuesto de fórmula I.

10 Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir formas amorfas y cristalinas. Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos pueden distinguirse mediante diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica tal como el patrón de difracción de rayos X, el punto de fusión o la solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, se incluyen dentro del ámbito de la invención.

15 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como varios isómeros ópticos y/o varios diastereoisómeros. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse mediante técnicas convencionales de resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede llevarse a cabo sobre cualquier producto intermedio sintético quiral o sobre los productos de fórmula I. Los isómeros ópticamente puros también pueden obtenerse individualmente usando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre todos los isómeros individuales así como mezclas de los mismos (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereómeros), ya se obtengan mediante síntesis o mezclándolos físicamente.

20 Además, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto porque uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl y <sup>125</sup>I, respectivamente. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con <sup>14</sup>C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución tisular de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con <sup>18</sup>F o <sup>11</sup>C puede preferirse particularmente para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, <sup>2</sup>H) puede permitir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación. Además de la forma no marcada, todas las formas isotópicamente marcadas de los compuestos de fórmula I se incluyen dentro del ámbito de la invención.

"Halógeno" o "halo" tal como se hace referencia en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical acíclico, lineal o ramificado, que contiene preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. Cuando no se especifica sustitución específica, los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos constituidos por hidroxilo, sulfhidrilo, metoxilo, etoxilo, amino, ciano, cloro y flúor. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "alquilo-C<sub>1-6</sub>" se refiere a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos.

50 El término "alqueno", solo o en combinación, significa un radical acíclico, lineal o ramificado, que contiene preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos de tales radicales incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, terc-butenilo y similares. Cuando no se especifica sustitución específica, los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos constituidos por hidroxilo, sulfhidrilo, metoxilo, etoxilo, amino, ciano, cloro y flúor. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "alqueno-C<sub>1-6</sub>" se refiere a alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos.

55 Un grupo de unión "alqueno" contiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono y representa por ejemplo metileno, etileno, propileno, butileno. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "alqueno-C<sub>1-4</sub>" se refiere a un alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos.

Un grupo de unión "alquenileno" contiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y representa por ejemplo etenileno, 1,3-propenileno, 1,4-but-1-enileno, 1,4-but-2-etileno. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "alquenileno-C<sub>2-4</sub>" se refiere a alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono, incluidos.

"Cicloalquilo" es preferiblemente un cicloalquilo monocíclico que contiene desde tres hasta seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>" se refiere a cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, incluidos.

Las expresiones "carbocíclico", "anillo carbocíclico" y "carbociclilo" se refieren a un cicloalquilo de uno o de múltiples anillos saturado, insaturado o aromático formado sólo por átomos de carbono.

Las expresiones "heterociclo", "anillo heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un cicloalquilo de uno o de múltiples anillos saturado, insaturado o aromático en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por N, S u O. Las expresiones "heterociclo", "sistema de anillos heterocíclico" y "heterociclilo" incluyen estructuras de anillo completamente saturadas tales como piperazinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, oxiranilo, aziridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo y otros. Las expresiones "heterociclo", "sistema de anillos heterocíclico," y "heterociclilo" también incluyen estructuras de anillo parcialmente insaturadas tales como dihidrofuranilo, dihidropirrolilo, pirazolinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, cromanilo, dihidrotienilo y otros. Las expresiones "heterociclo", "sistema de anillos heterocíclico" y "heterociclilo" también incluyen estructuras aromáticas tales como piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo, opcionalmente sustituidos.

La expresión "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo heterocíclico aromático. Ejemplos de "anillo heteroaromático" incluyen piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tionilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo, opcionalmente sustituidos.

Las expresiones "anillo" o "sistema de anillos" según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Dichos sistemas de anillos pueden condensarse con otros sistemas de anillos carbocíclicos.

La expresión "anillo monocíclico" se refiere a un sistema de anillos compuesto por un único anillo.

La expresión "anillo policíclico" se refiere a un sistema de anillos compuesto por al menos dos anillos.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o se carga y se acopla a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente complejos formados a través de interacciones iónicas. La definición incluye particularmente sales fisiológicamente aceptables; esta expresión debe entenderse como equivalente a "sales farmacéuticamente aceptables".

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente como resultado del contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, particularmente aplicado o usado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entienden que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión, y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

Los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo”, “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un compuesto terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición.

5 Los términos “tratar” o “tratamiento” significan al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que aqueja al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con el estado que está tratándose, tal como el dolor. Como tal, el procedimiento de la presente invención también incluye situaciones en las que el estado se inhibe completamente, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta el estado.

10 En una realización preferida y particular de la presente invención cada  $R^9$  en la fórmula general (I) es  $CR^{10}$  y cada  $R^{10}$  es preferiblemente H.

En otra realización preferida de la invención cada  $R^4$  es H.

Todavía en otra realización particular, Y preferiblemente es -O-alkileno- $C_{1-4}$ - o -alkileno- $C_{1-4}$ -O- y más preferiblemente -O- $CH_2$ - o - $CH_2$ -O-. En una realización preferida, Y es -O-alkileno- $C_{1-4}$ -. En una realización más preferida, Y es -O- $CH_2$ -.

15 En otra realización,  $R^{11}$  es  $CR^5$  y  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alkilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , -OH y alquilo- $C_{1-6}$ .

En otra realización preferida de la invención,  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y -haloalquilo- $C_{1-6}$ .

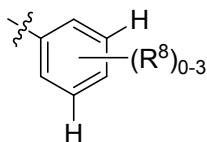
20 Otra realización preferida es aquella en la que B es Cy, siendo este preferiblemente fenilo, cicloalquilo- $C_{3-6}$ , alquilo- $C_{2-6}$ , alqueno- $C_{2-6}$  o un heterociclo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N que puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^8$ .

En otra realización B es fenilo o ciclopropilo, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^8$ .

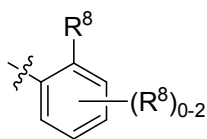
En otra realización B es fenilo y alquilo- $C_{2-6}$ .

25 En una realización preferida B es preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido con 1-5  $R^8$ , más preferiblemente con 1-4  $R^8$ .

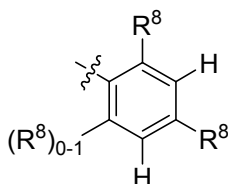
En otra realización B es:



En otra realización B es



30 En otra realización B es



En otra realización  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alkilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , alquilo- $C_{1-6}$  y -OH.

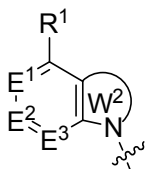
En otra realización  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno y -haloalquilo- $C_{1-6}$ .

35 En una realización particular de la invención





representa



5 en la que  $E^1$ ,  $E^2$  y  $E^3$  son  $CR^2$ ; o uno de  $E^1$ ,  $E^2$  o  $E^3$  es N y los otros son  $CR^2$ ; o dos de  $E^1$ ,  $E^2$  o  $E^3$  son N y el otro es  $CR^2$ .

En otra realización  $E^1$ ,  $E^2$  y  $E^3$  son  $CR^2$ .

En otra realización  $E^1$  es N y  $E^2$  y  $E^3$  son  $CR^2$ .

En otra realización  $E^2$  es N y  $E^1$  y  $E^3$  son  $CR^2$ .

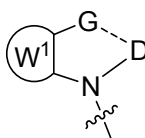
En otra realización  $E^3$  es N y  $E^1$  y  $E^2$  son  $CR^2$ .

10 En otra realización  $E^1$  y  $E^3$  son N y  $E^2$  es  $CR^2$ .

En otra realización particular de la invención



representa



15 en la que G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$ ,  $OCR^3R^3$ ,  $OCR^3$ ,  $CR^3R^3-CR^3R^3$  y N;

D se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N;

y - - - representa un enlace sencillo o un doble enlace.

En otra realización G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$ , O, S y N.

20 En otra realización G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3=CR^3$ ,  $CR^3R^3-CR^3R^3$ , N- $CR^3$ , N- $CR^3R^3$ ,  $CR^3R^3-N$ , O- $CR^3$ , O- $CR^3R^3$ ,  $CR^3R^3-O$ , S- $CR^3$ , S- $CR^3R^3$  y  $CR^3R^3-S$ .

En otra realización G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N.

En otra realización G es  $CR^3R^3-CR^3R^3$ .

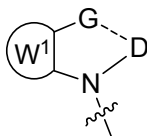
25 En otra realización G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$ , N,  $CR^3=CR^3$ ,  $CR^3R^3-CR^3R^3$ , N- $CR^3$ , N- $CR^3R^3$ ,  $CR^3R^3-N$ .

En otra realización G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$ , N y  $CR^3R^3-CR^3R^3$ .

En otra realización



representa



G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N;

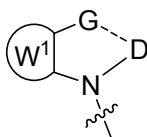
5 D se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N;

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace.

En otra realización



representa



10

G se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3R^3-CR^3R^3$ ;

D se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N;

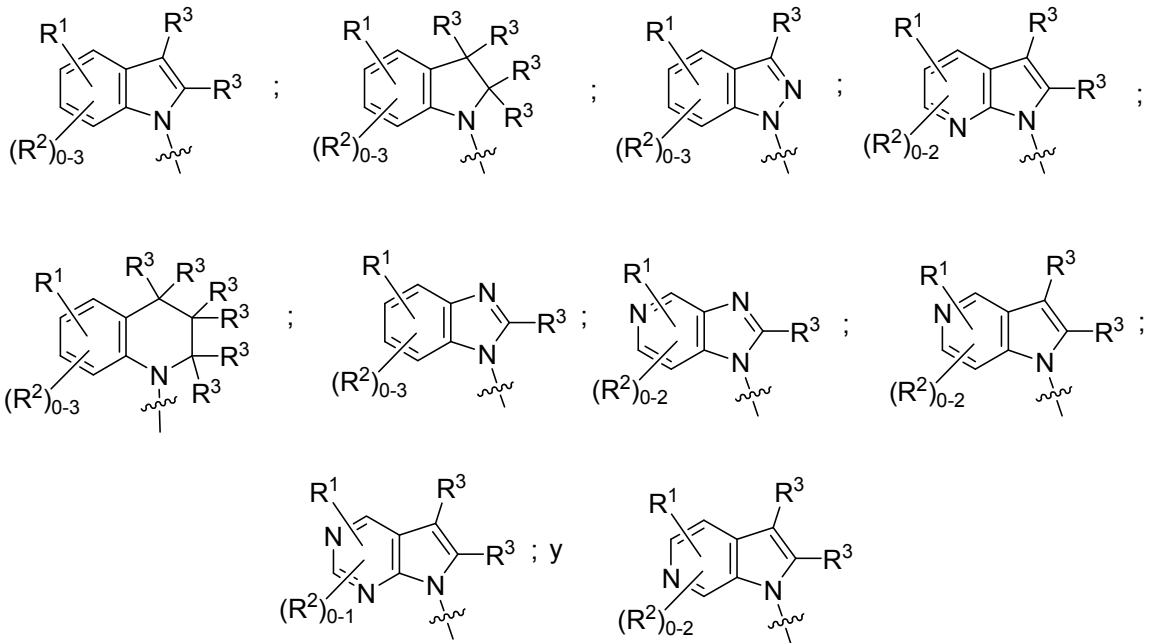
--- representa un enlace sencillo o un doble enlace.

En otra realización D se selecciona del grupo que consiste en  $CR^3$ ,  $CR^3R^3$  y N.

15 En otra realización



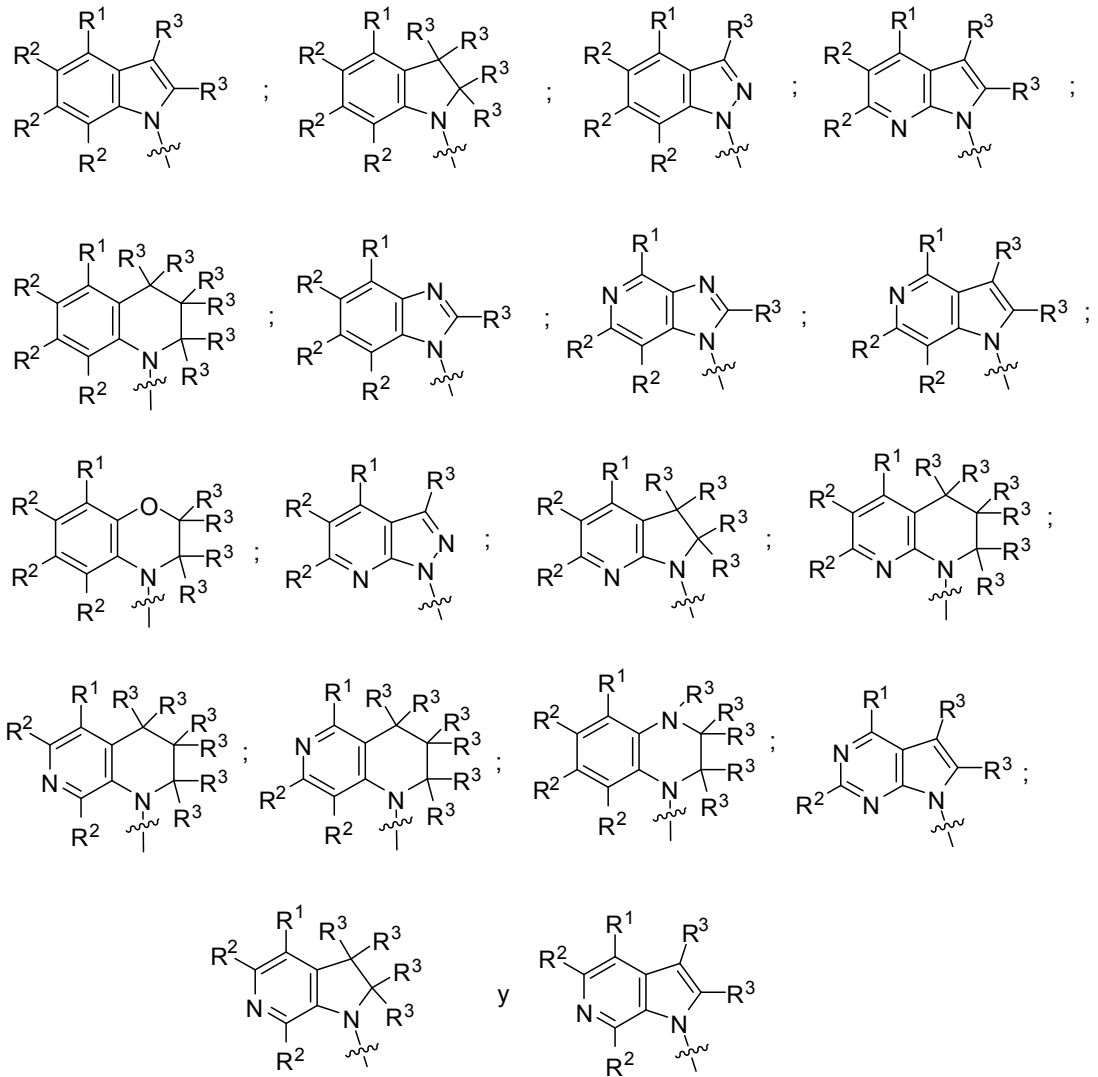
se selecciona del grupo que consiste en



En una realización preferida de la invención



se selecciona del grupo que consiste en

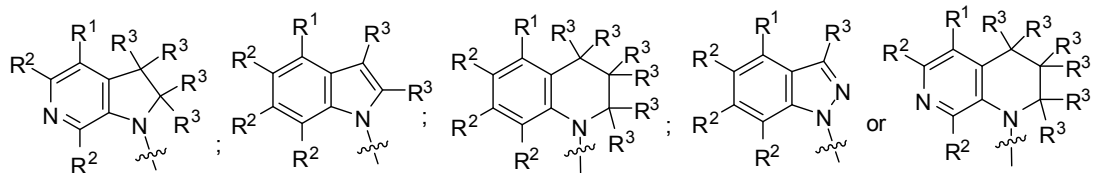


En otra realización preferida



representa

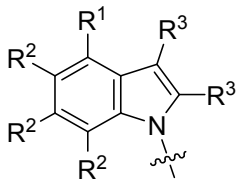
5



En otra realización preferida



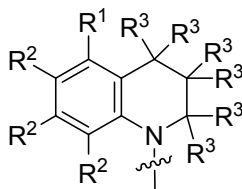
representa



En otra realización preferida



5 representa



En otra realización  $R^6$  es un enlace directo.

En otra realización  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$  y 5-tetrazolilo.

En otra realización  $R^7$  es  $-CO_2H$ .

10 Otra realización preferida de la invención es aquella en la que  $R^6$  es un enlace directo y  $R^7$  es  $-CO_2H$ .

En una realización particular  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$  y CN.

En otra realización  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y halógeno.

En otra realización  $R^3$  es H.

15 En otra realización, cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y halógeno y cada  $R^3$  es H.

Entre todos los compuestos abarcados por la fórmula general (I), se prefieren particularmente los siguientes compuestos:

- ácido (E)-1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(4-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,

## ES 2 629 481 T3

- ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,5,6-tetrafluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(1-(2,4-difluorofenil)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 15 • ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(3-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(3-bromo-5-cloro-2-((2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(5-cloro-2-((3,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)etil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 35 • ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,

## ES 2 629 481 T3

- ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10 • ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2,6-difluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(3,5-dicloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 15 • ácido 1-((3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenetil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido (E)-3-(1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido (E)-3-(1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- 35 • ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,

- ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido 2-((1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- 5 • ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-6-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-6-carboxílico,
- ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 10 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- 15 • ácido 7-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico,
- ácido 7-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metoxibencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(ciclohexilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-[5-cloro-2-(ciclopentilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico
- ácido 1-(2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-[5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 35 • ácido 4-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,



## ES 2 629 481 T3

- ácido 4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-(benciloxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 10 • ácido 1-(5-fluoro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-fluorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-clorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 15 • ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 35 • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,

## ES 2 629 481 T3

- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido (E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido (E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- 15 • ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclobutilmetoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 25 • ácido 1-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(2-metilprop-2-enil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfónico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfónico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfónico,
- N-((1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida,
- N-((1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida,
- 35 • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxílico,

- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 10 • ácido 4-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-metoxipropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-metoxietoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- 15 • ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido (S)-1-(5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-ciclopropilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-{5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-{5-cloro-2-[(2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina,
- 35 • ácido 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-4-carboxílico,

- ácido 8-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico,
- 5 • ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida,
- 10 • 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida,
- 15 • N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil})-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)amino}carbonil)metanosulfonamida,
- 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida
- ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- 20 • ácido 1-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorobencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorobencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilbencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- 25 • ácido 4-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxílico
- ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico

y las sales y solvatos de los mismos.

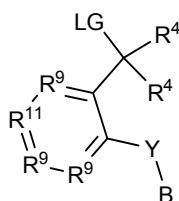
30 En otra realización, se prefiere la sal de sodio de los compuestos anteriores.

En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida anteriormente seguirá teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y luego se describe la preparación de compuestos específicos de la invención en más detalle en la sección experimental.

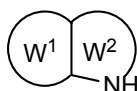
35

Por ejemplo, un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



II

en la que LG es un grupo saliente, preferiblemente bromo, con un compuesto de fórmula general (III), o una forma protegida del mismo en la que el grupo R<sup>7</sup> en W<sup>1</sup> está protegido:



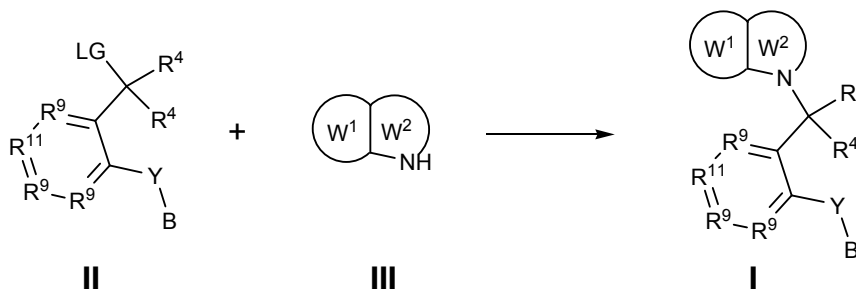
III

5 seguido si es necesario por la eliminación de cualquier grupo protector que pueda estar presente.

En general, un compuesto de fórmula III se usa preferiblemente en forma protegida, es decir, con el grupo R<sup>7</sup> en W<sup>1</sup> protegido con un grupo protector adecuado. Si III se hace reaccionar con II en forma protegida, se requerirá una etapa posterior para eliminar el grupo protector en R<sup>7</sup> para producir un compuesto de fórmula I, lo que se realiza en condiciones convencionales bien conocidas en la técnica. Cuando en un compuesto de fórmula III R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H, el compuesto III se usa en forma protegida como un éster, y por tanto el ácido debe desprotegerse tras la reacción de II con III en condiciones convencionales; un conjunto de condiciones adecuado comprende el tratamiento del correspondiente éster con NaOH (10%), en tetrahidrofurano o metanol a aproximadamente 50°C.

Un compuesto de fórmula I así obtenido puede convertirse en una sal usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando R<sup>7</sup> en un compuesto de fórmula I es -CO<sub>2</sub>H, puede obtenerse la sal de sodio por ejemplo mediante tratamiento del correspondiente ácido carboxílico con terc-butóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

El procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general I puede resumirse tal como sigue:



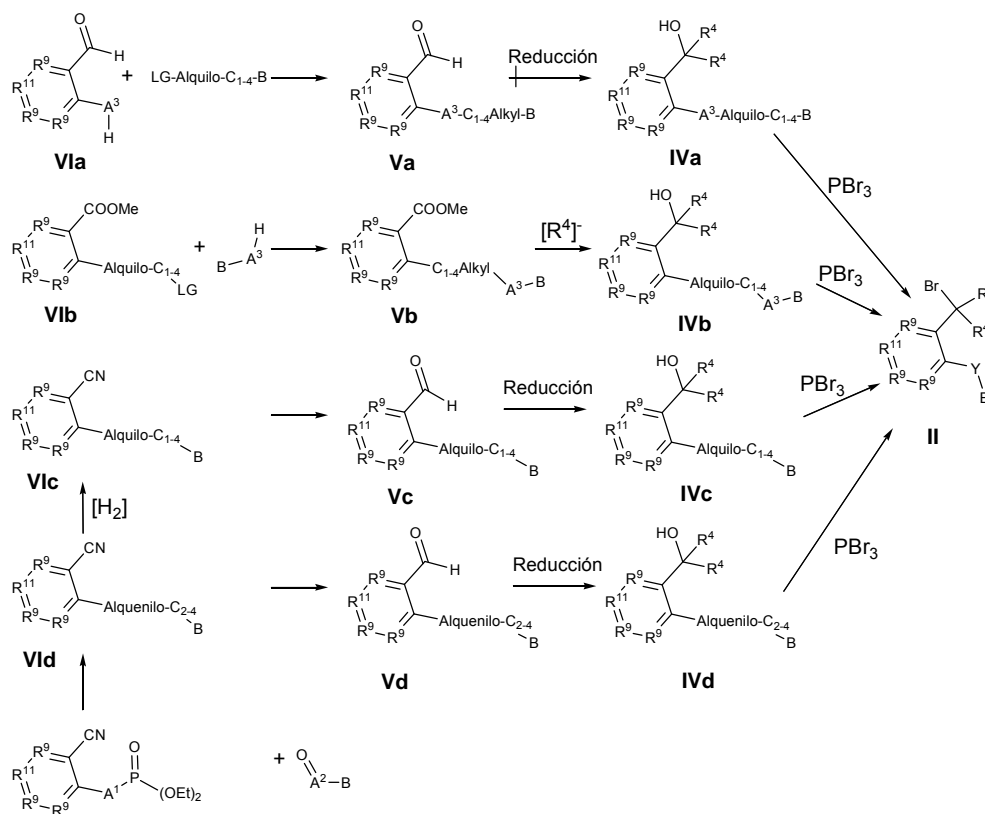
En el esquema anterior W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Y, B, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> tienen el significado definido anteriormente y LG representa un grupo saliente. Un grupo saliente es un grupo que en una escisión de enlace heterolítica mantiene el par de electrones del enlace. Se conocen bien en la técnica grupos salientes adecuados e incluyen Cl, Br, I y -O-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, en el que R<sup>14</sup> es F, alquilo-C<sub>1-4</sub>, haloalquilo-C<sub>1-4</sub> o fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos salientes preferidos son: Cl, Br, I, tosilato, mesilato, triflato, nonaflato y fluorosulfonato.

Preferiblemente, se usan compuestos de fórmula (II) en la que LG es bromo.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) se hacen reaccionar de manera adecuada entre sí en presencia de una base en un disolvente orgánico inerte que incluye hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, 5-dioxano, anisol y tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona y terc-butil metil cetona; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, terc-butanol y también DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (N,N-dimetilsulfóxido) y agua. La lista preferida de disolventes incluye DMSO, DMF, acetonitrilo y THF. También pueden usarse mezclas de estos disolventes en razones variables. Las bases adecuadas son, generalmente, compuestos inorgánicos tales

como hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio; óxidos de metales alcalinos y óxidos de metales alcalinotérreos, óxido de litio, óxido de sodio, óxido de magnesio y óxido de calcio; hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos y amidas de metales alcalinotérreos tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio y amida de calcio; carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio y carbonato de calcio; y también hidrogenocarbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos tales como hidrogenocarbonato de sodio; compuestos organometálicos, particularmente alquilo de metales alcalinos tales como metil-litio, butil-litio, fenil-litio; haluros de alquil-magnesio tales como cloruro de metil-magnesio, y alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y di-metoximagnesio, adicionalmente más bases orgánicas por ejemplo trietilamina, triisopropilamina, N-metilpiperidina, piridina. Se prefieren especialmente hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y trietilamina. De manera adecuada, la reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio y similares. La atmósfera inerte puede mantenerse usando gases inertes tales como N<sub>2</sub>, Ar o He. Los tiempos de reacción pueden variar desde 1 hasta 24 h, preferiblemente desde 2 hasta 6 horas, tras lo cual, si se desea, el compuesto resultante se transforma en una sal del mismo.

Los compuestos de partida de fórmula general (II) pueden prepararse de varias maneras. A continuación, se representa un esquema general de preparación de un compuesto de fórmula (II):



En el esquema anterior:

- LG representa un grupo saliente. Un grupo saliente es un grupo que en una escisión de enlace heterolítica mantiene el par de electrones del enlace. Se conocen bien en la técnica grupos salientes adecuados e incluyen Cl, Br, I y -O-SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, en el que R<sup>16</sup> es F, alquilo-C<sub>1-4</sub>, haloalquilo-C<sub>1-4</sub> o fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos salientes preferidos son: Cl, Br, I, tosilato, mesilato, triflato, nonaflato y fluorosulfonato.

- A<sup>1</sup> representa un grupo alquileo-C<sub>1-2</sub>.

- A<sup>2</sup> representa -C<sub>n</sub>-alquilo-CO-C<sub>m</sub>-alquilo-B, en el que n y m tienen independientemente un valor de 0 a 2 y en el que n+m≤2.

- A<sup>3</sup> representa o bien un -O- o bien -NR<sup>13</sup>-.

- Todos los sustituyentes restantes tienen los mismos significados que se definieron anteriormente en relación con un compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (II) incluyen procedimientos convencionales para convertir el grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) en un grupo saliente, por ejemplo Br. Cuando LG=bromo, el compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con tribromuro de fósforo en un disolvente, por ejemplo diclorometano, a temperaturas reducidas, por ejemplo inferiores a 0°C. Tales transformaciones las conocen bien los expertos en la técnica y se describen en por ejemplo L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry*, 6ª ed., p. 477, Pearson/Prentice Hall, Upper Saddle River, Nueva Jersey, EE.UU., 2005.

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) incluyen procedimientos convencionales para reducir el grupo carbonilo de los compuestos de fórmula (V) a un grupo hidroxilo. La etapa de reducción puede llevarse a cabo usando un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub> o Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Para los compuestos de fórmula (Va), (Vc) y (Vd), preferiblemente, la etapa de reducción se lleva a cabo usando NaBH<sub>4</sub>. Preferiblemente, se usa un exceso de NaBH<sub>4</sub>. Preferiblemente, la etapa de reducción se lleva a cabo en un disolvente de alcohol. Alcoholes típicos son metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Un alcohol preferido es metanol. Para los compuestos de fórmula (Vb) preferiblemente, la etapa de reducción se lleva a cabo usando LiAlH<sub>4</sub>. Preferiblemente, se usa un exceso de LiAlH<sub>4</sub>. Preferiblemente, la etapa de reducción se lleva a cabo en un disolvente de alquileter. Disolventes de alquileter típicos son tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, diisopropiléter y mezclas de los mismos. Un alquileter preferido es tetrahidrofurano. Tales transformaciones las conocen bien los expertos en la técnica y se describen en por ejemplo Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R.; Stiasni, N.; Hiersemann, M. "Sodium Borohydride" en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed: L. Paquette) 2004, J. Wiley & Sons, Nueva York.; y Seyden-Penne, J. "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis"; VCH-Lavoisier: París, 1991.

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (Va) y (Vb) incluyen procedimientos convencionales para la alquilación de los compuestos de fórmula (VIa) y (VIb) en las que A<sup>3</sup> representa o bien un -O- o bien -NR<sup>13</sup>-. Un grupo LG adecuado es bromo o cloruro. La reacción de alquilación de los compuestos de fórmula (VIa) y (VIb) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida a temperatura ambiental o elevada, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o cesio o una base fuerte tal como t-butóxido de sodio o bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (Vc) y (Vd) incluyen procedimientos convencionales para reducir el grupo ciano de los compuestos de fórmula (VIc) y (VId) a un grupo hidroxilo. La etapa de reducción puede llevarse a cabo usando un agente reductor tal como DIBA-H en un disolvente orgánico inerte tal como hexano, heptano o ciclohexano, a temperatura ambiental o baja, preferiblemente de desde 0°C hasta 5°C.

Los productos intermedios de fórmula (VI) en la que A<sup>3</sup> representa o bien un -O- o bien -NR<sup>13</sup>- están disponibles comercialmente, o pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo a partir de materiales de partida disponibles comercialmente adecuados.

Los compuestos de fórmula (III) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales.

A continuación, se proporcionan realizaciones particulares de la preparación de compuestos de fórmula general (II) y (III) en la sección experimental bajo el encabezamiento "Compuestos intermedios".

Determinados sustituyentes en cualquiera de los productos intermedios de reacción descritos anteriormente y en los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros sustituyentes mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales transformaciones incluyen la reacción de Wittig de un grupo aldehído para dar un grupo alqueno; hidrólisis de ésteres, alquilación de grupos hidroxilo y amino; y formación de sales de ácidos carboxílicos. Tales transformaciones las conocen bien los expertos en la técnica y se describen en por ejemplo, Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley-VCH, ISBN 0-471-19031-4.

Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, puede variar el orden preciso de las etapas sintéticas mediante las que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Estará dentro de la habilidad del experto en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una fase del procedimiento no se verán afectados por reacciones y transformaciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas por consiguiente. En algunos casos puede ser apropiado usar grupos protectores para prevenir reacciones entre uno o más grupos o restos. Tales procedimientos son familiares para los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 10 1999) o "Protecting groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994).

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por los receptores EP1. Por este motivo, son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades

mediadas por receptores EP1.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para modular el dolor. Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el dolor asociado con diversos estados patológicos que comprenden, entre otros, dolor relacionado con inflamación (Hall *et al.* 2007) incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio (Omote *et al.* 2001) incluyendo procedimientos dentales; dolor neuropático (Kawahara *et al.* 2001); dolor visceral (Sarkar *et al.* 2003); cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña y similares.

Además, mediante la inhibición de la contracción del músculo liso inducida por prostanoideos antagonizando prostanoideos contráctiles o imitando a prostanoideos relajantes, pueden usarse moduladores de EP1 en el tratamiento de trastornos relacionados con motilidad (con o sin dolor) tales como trastornos gastrointestinales (Sarkar *et al.* 2003; Mizuguchi *et al.* 2010) e incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias (Teramura *et al.* 2000; Lee *et al.* 2007; Okada *et al.*, 2010; Wilbraham *et al.* 2010; Miki *et al.* 2010), dismenorrea y parto prematuro.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en trastornos de proliferación mediados por prostaglandina tal como en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral, cáncer (Watanabe *et al.* 1999; Niho *et al.* 2005), la inhibición de transformaciones neoplásicas celulares y crecimiento tumoral metastásico.

Pueden usarse adicionalmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica) (Li *et al.* 2011), neuroprotección/accidente cerebrovascular (Abe *et al.* 2009), glaucoma (Woodward *et al.* 1997), pérdida ósea (osteoporosis) y la proporción de formación ósea (tratamiento de fracturas) (Zhang *et al.* 2011; Lee *et al.* 2007) y otras enfermedades óseas tales como enfermedad de Paget.

Puesto que la hipertermia inducida por PGE2 en la rata está mediada predominantemente a través del receptor EP1 (Hönemann *et al.* 2001; Oka *et al.* 2003) diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática, síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales así como resfriado común también pueden ser enfermedades diana para los moduladores de EP1.

Los compuestos de la invención también pueden tener una actividad citoprotectora en pacientes con diferentes trastornos gastrointestinales tales como relacionados con quimioterapia, o enfermedad del intestino irritable. Otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen hemorragia gastrointestinal, trastornos de la coagulación incluyendo anemia tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales (nefritis (Rahal *et al.* 2006), particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico); trombosis y enfermedades vasculares oclusivas.

En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para tratar o prevenir enfermedades o trastornos que comprenden dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; resfriado común, trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas.

Por tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o trastorno mediado por EP1. En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor, trastornos relacionados con motilidad, trastornos gastrointestinales, enfermedades de las vías urinarias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades óseas, fiebre, trastornos de la coagulación y enfermedades vasculares oclusivas. En una realización preferida, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 es dolor. En otra realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y



quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; resfriado común, trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas. En una realización preferida, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 es dolor que comprende dolor relacionado con inflamación, incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña.

Un aspecto relacionado se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por receptores EP1 o en los que están implicados receptores EP1.

En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor, trastornos relacionados con motilidad, trastornos gastrointestinales, enfermedades de las vías urinarias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades óseas, fiebre, trastornos de la coagulación y enfermedades vasculares oclusivas. En una realización preferida, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 es dolor. En otra realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; resfriado común, trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas. En otra realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación (incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares); dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes y migraña.

Un aspecto de la invención relacionado con el uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I) es un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores EP1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I). En una realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor, trastornos relacionados con motilidad, trastornos gastrointestinales, enfermedades de las vías urinarias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades óseas, fiebre, trastornos de la coagulación y enfermedades vasculares oclusivas. En una realización preferida, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 es dolor. En otra realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis

5 lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; resfriado común, trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas. En otra realización, la enfermedad o trastorno mediado por EP1 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación (incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articuciones degenerativas (tal como artrosis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares); dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes y migraña.

10 La cantidad de principio activo que debe administrarse en el paciente depende del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Normalmente, se administra en seres humanos de 1 a 1500 mg del compuesto activo diariamente en una o varias dosis.

15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o portador farmacéuticamente aceptable.

20 Los aditivos o materiales auxiliares pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar grasas o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que han de usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

25 La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

30 Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, píldoras, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o aerosoles.

Los compuestos de la invención como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

35 En los siguientes párrafos, se proporcionan algunos ejemplos específicos de preparación de compuestos intermedios (II) y (III) y compuestos de fórmula (I), junto con ejemplos de la actividad biológica de los compuestos de la invención.

### **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

40 Se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la sección experimental:

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

45 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM: diclorometano

DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

- DMF: dimetilformamida  
 DMSO: dimetilsulfóxido  
 DPPA: difenilfosforilazida  
 Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
- 5 EDCI.HCl: clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 EDTA: ácido etilendiaminatetraacético  
 Et<sub>2</sub>O: dietil éter  
 EtAcO: acetato de etilo  
 EtOH: etanol
- 10 Hex: hexano  
 HMTA: hexametilentetramina  
 HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución  
 CL-EM: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas  
 LDA: diisopropilamida de litio
- 15 MeI: yodometano  
 MEM-Cl: cloruro de 2-metoxietoximetilo  
 MeOH: metanol  
 MES: ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico  
 Me-THF: 2-metiltetrahidrofurano
- 20 MsCl: cloruro de metanosulfonilo  
 NaAcO: acetato de sodio  
 NaBH(OAc)<sub>3</sub>: triacetoxiborohidruro de sodio  
 NaHMDS: hexametildisilazida de sodio  
 NBS: N-bromosuccinimida
- 25 n-BuLi: butil-litio  
 RMN: resonancia magnética nuclear  
 Pd/C: paladio sobre carbono  
 Pd(OAc)<sub>2</sub>: acetato de paladio(II)  
 P(OEt)<sub>3</sub>: trietilfosfito
- 30 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: tetrakis(trifenilfosfina)paladio  
 PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio  
 p-TsCl: cloruro de p-toluenosulfonilo  
 p-TsOH: ácido p-toluenosulfónico  
 Fr: factor de retención
- 35 TA: temperatura ambiente  
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio  
 t-BuONa: terc-butóxido de sodio

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

CCF: cromatografía en capa fina

5 TMSN<sub>3</sub>: trimetilsililazida

tr: tiempo de retención

X-Phos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### Compuestos intermedios

#### **Compuesto intermedio 1: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno**

10 (a) A una disolución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (2,04 g, 13 mmoles) en DMF, se le añadieron carbonato de potasio (2,64 g, 15,6 mmoles) y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (2,83 g, 13,7 mmoles). Se agitó la mezcla amarilla resultante a 40°C durante la noche.

Entonces, se diluyó con agua y se añadió HCl 1 M hasta que se alcanzó pH neutro.

Se extrajo la mezcla con EtAcO (x3) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.

15 (b) Se suspendió el sólido blanco obtenido tras eliminar el disolvente (3,67 g, 100%) en 25 ml de EtOH absoluto. Se enfrió la mezcla a 0°C y entonces se añadieron 560 mg (14,7 mmoles) de NaBH<sub>4</sub>. Tras 10 minutos, la suspensión blanca se había vuelto una disolución incolora y la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se diluyó con agua y se añadió HCl 1 M hasta que se alcanzó pH ácido. Se extrajo la mezcla con EtAcO (x3) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente produciendo 3,42 g (12 mmoles, 93%) de (5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)fenil)metanol.

20 (c) A una disolución de 3,42 g de (5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)fenil)metanol en 50 ml de DCM seco bajo argón y a 0°C, se le añadió gota a gota PBR<sup>3</sup> (3,25 g, 12 mmoles). Se agitó la disolución a 0°C durante 90 minutos, luego a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta que se alcanzó pH neutro. Se diluyó la mezcla con diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad.

25 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con Hex/EtAcO 8:2. Se obtuvo 2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno como un sólido blanco (3,67 g, 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,26 (1H, dd.), 6,96 (1H, m), 6,89 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,53 (2H, s).

30 Se prepararon los siguientes compuestos usando el mismo procedimiento que en el Compuesto intermedio 1:

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1a	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H).
1b	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-cloro-4,5-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).
1c	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1-cloro-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).
1d	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,33 (ddd, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,54 (s, 2H).
1e	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).
1f	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((4-fluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45 (dd, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 3H), 6,96 (td, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).
1g	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 5-(bromometil)-1,2,3-trifluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,17 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (td, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).
1h	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-cloro-4,5-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,53 (dd, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1i	2-(bromometil)-4-trifluorometil-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benzeno	2-hidroxí-5-(trifluorometil)benzaldehído y 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).
1j	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)benzeno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1-cloro-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,57 (s, 2H).
1k	2-(bromometil)-4-trifluorometil-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benzeno	2-hidroxí-5-(trifluorometil)benzaldehído y 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,61 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,59 (s, 2H).
1l	2-(bromometil)-6-bromo-4-cloro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benzeno	3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,54 (d, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,50 (s, 2H).
1m	2 (bromometil)-4-cloro-1-((3,5-difluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,35 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 2H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).
1n	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,56 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,26 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,53 (2H, s).
1p	4-bromo-1-(bromometil)-2-((3,5-diclorobencil)oxi)benzeno	4-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-3,5-diclorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41 (2H, m), 7,37 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,55 (2H, s).
1q	1-(benciloxi)-2-(bromometil)-4-clorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)benzeno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50-7,35 (5H, m), 7,23 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,55 (2H, s).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1r	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-fluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (1H, t), 7,40-7,32 (2H, m), 7,28-7,19 (2H, m), 7,11 (1H, t), 6,90 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,55 (2H, s).
1s	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2-fluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,49 (1H, t), 7,36 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 5,17 (2H, s), 4,52 (2H, s).
1t	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-fluoro-4-(trifluorometil)encil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,79 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 5,27 (2H, s), 4,54 (2H, s).
1u	2-(bromometil)-1-((3-fluorobencil)oxi)-4-(trifluorometil)benzeno	2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehído y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,64 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,06 (1H, td), 6,98 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,61 (2H, s).
1v	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2-fluorobenceno	2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehído y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,50 (1H, t), 7,37 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 5,24 (2H, s), 4,57 (2H, s).
1x	2-(bromometil)-1-((2-fluorobencil)oxi)-4-(trifluorometil)benzeno	2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehído y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,64-7,53 (3H, m), 7,35 (1H, q), 7,22 (1H, t), 7,12 (1H, t), 7,05 (1H, d), 5,31 (2H, s), 4,60 (2H, s).
1y	4-bromo-2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benzeno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,60-7,53 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 6,98-6,84 (3H, m), 5,19 (2H, s), 4,51 (2H, s).
1z	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,4-difluorobenceno	2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,65-7,60 (1H, m), 7,37 (1H, dd), 7,31 (1H, td), 7,00-6,85 (4H, m), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, s).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1aa	4-bromo-1-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-2-fluorobenceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50-7,30 (5H, m), 6,85 (1H, d), 5,17 (2H, s), 4,52 (2H, s).
1ab	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-2-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50 (1H, t), 7,36 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 7,01-6,97 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 4,54 (2H, s).
1ac	2-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,34 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,11-6,97 (3H, m), 5,16 (2H, s), 4,44 (2H, s).
1ad	5-bromo-2-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1,3-difluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-5-bromo-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,32 (1H, d), 7,26 (1H, dd), 7,21-7,15 (2H, m), 6,97 (1H, d), 5,13 (2H, s), 4,44 (2H, s).
1ae	2-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 2-(bromometil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,21-7,15 (2H, m), 6,93 (1H, d), 5,15 (2H, s), 4,43 (2H, s).
1af	1-(bromometil)-3,5-dicloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 5,18 (2H, s), 4,46 (2H, s).
1ag	2-(bromometil)-3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina	3-hidroxipicolinaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (1H, dd), 7,55 (1H, t), 7,28-7,15 (4H, m), 5,21 (2H, s), 4,68 (2H, s).
1ah	2-(bromometil)-1-((3,5-difluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,12 (1H, dd), 7,05-6,98 (3H, m), 6,83-6,80 (2H, m), 5,13 (2H, s), 4,57 (2H, s).



Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1ai	1-(benciloxi)-4-bromo-2-(bromometil)benceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 - 7,43 (3H, m), 7,43 - 7,37 (2H, m), 7,35 (2H, m), 5,14 (2H, s), 4,53 (2H, s).
1aj	1-(benciloxi)-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehído y (bromometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,61 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,49 - 7,47 (2H, m), 7,43 - 7,39 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 6,98 (1H, d), 5,21 (2H, s), 4,59 (2H, s).
1ak	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-fluorobenciloxi)benceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50-7,40 (m, 3H), 7,50-7,40 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,14 - 7,04 (1H, m), 6,78 (1H, d), 5,09 (2H, s), 4,50 (2H, s).
1al	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-fluorobenciloxi)benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,44 (2H, dd), 7,33 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,14 - 7,01 (2H, m), 6,83 (1H, d), 5,09 (2H, s), 4,51 (2H, s).
1am	2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-(trifluorometil)benceno	2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 5,24 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).
1an	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-(trifluorometil)benciloxi) benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,46 (2H, dd), 7,32 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,14 - 7,01 (2H, m), 6,83 (1H, d), 5,09 (2H, s), 4,51 (2H, s).
1ap	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)benceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,53 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,14 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 5,16 (s, 2H), 4,49 (2H, s).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1aq	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclopropano	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,31 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 4,52 (2H, s), 3,87 (2H, d), 1,39 - 1,15 (1H, m), 0,75 - 0,53 (2H, m), 0,48 - 0,28 (2H, m).
1ar	4-bromo-2-(bromometil)-1-(ciclopropilmetoxi)benzeno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclopropano	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 4,51 (2H, s), 3,87 (2H, d), 1,35 - 1,25 (1H, m), 0,70 - 0,56 (2H, m), 0,45 - 0,32 (2H, m).
1as	3-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1,2,4,5-tetrafluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 3-(bromometil)-1,2,4,5-tetrafluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,32 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 6,57 (1H, m), 5,16 (2H, s), 4,56 (2H, s).
1at	1-((2,4-bis(trifluorometil)encil)oxi)-2-(bromometil)-4-clorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benzeno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,06 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 5,39 (2H, s), 4,56 (2H, s).
1au	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,61 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 6,84 (1H, d), 5,18 (2H, s), 4,53 (2H, s).
1av	4-bromo-2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)benzeno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,61 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,04 (1H, td), 6,80 (1H, d), 5,18 (2H, s), 4,53 (2H, s).
1ax	1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2,4,5-trifluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,4,5-trifluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,47 - 7,40 (1H, m), 7,19 (1H, dd), 7,02 - 6,94 (2H, m), 6,86 (1H, dd), 5,12 (2H, s), 4,52 (2H, s).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1ay	2-bromo-4-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1-fluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,67 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,43 - 7,27 (2H, m), 7,15 (1H, t), 6,76 (1H, d), 5,07 (2H, s), 4,50 (2H, s).
1az	1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2,3,4-trifluorobenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,3,4-trifluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,35 - 7,27 (1H, m), 7,02 (1H, tdd), 6,81 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,48 (2H, s).
1ba	2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 7,01 - 6,94 (1H, m), 6,86 (1H, dd), 5,17 (2H, s), 4,55 (2H, s).
1bb	1-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-2,4,5-trifluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,4,5-trifluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,51 - 7,40 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,02 - 6,94 (2H, m), 6,86 (1H, dd), 5,12 (2H, s), 4,52 (2H, s).
1bc	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi) benceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,85 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,31 (1H, td), 7,10 (1H, dd), 7,04 - 6,93 (1H, m), 6,81 (1H, dd), 5,28 (2H, s), 4,55 (2H, s).
1bd	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi) benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (1H, dd), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,54 (s, 1H).
1be	1-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,3,4-trifluorobenceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2,3,4-trifluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,35 - 7,27 (1H, m), 7,02 (1H, tdd), 6,81 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,48 (2H, s).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1bf	2-bromo-4-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-1-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,69 (1H, dd), 7,44 - 7,37 (1H, m), 7,44 - 7,37 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,09 (1H, dd), 6,96 (1H, ddd), 6,82 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 4,52 (2H, s).
1bg	2-bromo-4-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-1-fluorobenceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,69 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,44 - 7,28 (2H, m), 7,15 (1H, t), 6,76 (1H, d), 5,07 (2H, s), 4,50 (2H, s).
1bh	4-bromo-2-(bromometil)-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)encil)oxi) benceno	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,83 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,37 (1H, dd), 7,30 (1H, td), 6,74 (1H, d), 5,28 (2H, s), 4,53 (2H, s).
1bi	1-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-3-(bromometil)-5-clorobenceno	3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,57 - 7,51 (2H, m), 7,37 (2H, dd), 7,31 (1H, dd), 5,14 (2H, s), 4,46 (2H, s).
1bj	2-(bromometil)-1-[(2,4-difluorobencil)oxi]-4-metoxibenceno	2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,57 (dd, J= 15,0, 8,4 Hz, 1H, ArH); 6,99-6,78 (m, 5H, ArH); 5,12 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,55 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,77 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
1bk	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclohexilmetoxi)benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclohexano	*
1bl	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopentilmetoxi)benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclopentano	*
1bm	2-(bromometil)-4-fluoro-1-propoxibenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-yodopropano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,09-6,89 (m, 2H, ArH); 6,83-6,75 (m, 1H, ArH); 4,51 (s, 2H); 3,96 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 1,97-1,74 (m, 2H); 1,08 (t, J= 7,41 Hz, 3H).

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
1bn	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopentiloxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-yodociclopentano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,31-7,16 (m, 2H, ArH); 6,78 (d, J= 8,74 Hz, 1H, ArH); 4,85-4,77 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 1,98-1,76 (m, 6H); 1,71-1,56 (m, 2H).
1bo	2-(bromometil)-4-cloro-1-propoxibenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-yodopropano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,35-7,17 (m, 2H, ArH); 6,78 (d, J= 8,76 Hz, 1H, ArH); 4,49 (s, 2H); 3,97 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 1,98-1,74 (m, 2H); 1,08 (t, J= 7,44 Hz, 3H).
1bp	1-(bromometil)-2-isobutoxibenceno	salicilaldehído y 1-yodo-2-metilpropano	*
1bq	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1,1-difluoro-2-yodoetano	*
1br	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoroetoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 2-fluoroetil-4-metilbencenosulfonato	*
1bs	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano	*
1bt	2-(bromometil)-4-cloro-1-(neopentiloxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-yodo-2,2-dimetilpropano	*
1bu	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Limanto, J. et al J. Org. Chem. 2005, 70, 2372-2375)	*
1bv	2-(bromometil)-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	*
1bw	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutilmetoxi)benzeno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 4-metilbencenosulfonato de ciclobutilmetilo	**

\* Compuestos intermedios usados directamente en el siguiente paso sin análisis adicional.

\*\* CL-EM (procedimiento 4): tr = 1,55 [M-H]<sup>-</sup> = 289

**Compuesto intermedio 2: Síntesis de 2-(1-bromoetil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno**

a) 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)etanol

5 A una disolución de 5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benzaldehído (200 mg, 0,67 mmoles) en dietil éter seco, se le añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (0,45 ml, 1,34 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Tras 3 h, la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se trató con una disolución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío produciendo el producto deseado bruto en rendimiento cuantitativo.

10 b) Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Compuesto intermedio 1 (etapa c) usando 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)etanol como material de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,59 (q, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 2,00 (d, 3H).

**Compuesto intermedio 3: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-(1-(2,4-difluorofenil)etoxi)benceno**

15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Compuesto intermedio 1 (etapa a, b, c) usando 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(1-bromoetil)-2,4-difluorobenceno como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 6,84 (1H, d), 5,15 (1H, m), 4,53 (2H, s), 1,72 (3H, d).

**Compuesto intermedio 4: Síntesis de 4-bromo-1-((4-bromo-2-(bromometil)bencil)oxi)-2-fluorobenceno**

20 (a) A una disolución de 2,80 g (13 mmoles) de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico en 11 ml de MeOH, se le añadieron 2,5 ml de HCl 4,0 M (10 mmoles) en dioxano.

Se calentó la reacción a 70°C y se agitó a esa temperatura durante la noche.

Entonces, se concentró la mezcla, se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la mezcla resultante con DCM y se evaporó obteniendo 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo como un aceite amarillo (2,8 g, 94%), que se solidificó dando agujas.

25 (b) Se disolvieron 2,8 g (12,2 mmoles) de 5-bromo-2-metilbenzoato en 19 ml de CCl<sub>4</sub> y entonces se añadieron NBS (2,6 g, 14,7 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,28 g, 0,9 mmoles). Se calentó la mezcla amarilla resultante hasta 80°C y se agitó a esa temperatura durante la noche.

30 Se separó el sólido por filtración y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado amarillo y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hex/EtAcO 95:5 luego 9:1 produciendo 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo.

(c) A una disolución de 255 mg (0,7 mmoles) de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo y 111 mg (0,6 mmoles) de 4-bromo-2-fluorofenol en 2 ml de DMF seca, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 mg, 0,85 mmoles). Se agitó la reacción a 50°C durante la noche.

35 Entonces, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y apareció un precipitado blanco. Se extrajo la mezcla con EtAcO (x3), y se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con una disolución al 10% de NaCl en agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtAcO 9:1.

Se obtuvo 5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)benzoato de metilo (290 mg, 98%) como un sólido blanco.

40 (d) A una disolución de 290 mg (0,7 mmoles) de 5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)benzoato de metilo en 4 ml de THF seco enfriada a 0°C bajo argón, se le añadieron gota a gota 0,8 ml de LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M en THF.

Tras 5 minutos, la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se usó EtAcO húmedo para extinguir la reacción. Se secó la mezcla resultante sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y entonces se filtró a través de Celite. Tras la evaporación del disolvente, se obtuvo (5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)fenil)metanol (267 mg, 99%) como agujas blancas.

45 (e) Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Compuesto intermedio 1 (etapa c) usando 4-bromo-1-((4-bromo-2-(bromometil)bencil)oxi)-2-fluorobenceno como material de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,35-7,28 (2H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 6,95 (1H, t), 5,21 (2H, s), 4,57 (2H, s).

**Compuesto intermedio 5: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)benceno**

## (a) 2-(Bromometil)-5-clorobenzonitrilo

5 Se disolvió 5-cloro-2-metilbenzonitrilo (2,5 g, 16,5 mmoles) en tetracloruro de carbono (40 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (2,94 g, 16,5 mmoles), seguido de peróxido de benzoilo (0,107 g, 0,33 mmoles). Se sometió la mezcla a reflujo durante 4 h, y se separó el residuo de succinimida blanco por filtración. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc (de 1:0 a 9:1). Se recogió una fracción pura (2,05 g, rendimiento del 54%) como un sólido cristalino blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 4,60 (2H, s).

## (b) 4-Cloro-2-cianobencilfosfonato de dietilo

10 Se calentaron una disolución de 2-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo (1,95 g, 8,46 mmoles) y  $\text{P}(\text{OEt})_3$  (3,63 ml, 21,15 mmoles) en tolueno hasta 140°C durante 4 horas. Se eliminó el exceso de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  a vacío, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ . La cromatografía en columna en gel de sílice dio el producto deseado como un aceite ligeramente amarillo (2,1 g, rendimiento del 86%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 - 7,58 (1H, m), 7,51 (2H, m), 4,19 - 4,00 (4H, m), 3,37 (2H, d), 1,29 (6H, t).

## (c) (E)-5-Cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzonitrilo

15 A una disolución de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,43 g, 9,04 mmoles) y 4-cloro-2-cianobencilfosfonato de dietilo (2,6 g, 9,04 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (2,03 g, 18,1 mmoles) a temperatura ambiente, se agitó la reacción durante 3 horas. Entonces se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente a vacío, se purificó el producto bruto mediante cristalización con metanol (2,6 g, 9,04 mmoles).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (1H, d), 7,67 - 7,53 (3H, m), 7,39 (2H, dd), 7,22 - 7,11 (2H, m).

## (d) 5-Cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzonitrilo

Se disolvió (E)-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzonitrilo en THF y se añadió una cantidad catalítica de Pd/C. Se purgó el recipiente de reacción con  $\text{H}_2$  y se mantuvo bajo  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite y se concentró dando el producto deseado como un sólido blanco.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,08 - 7,00 (3H, m), 3,13 - 3,01 (2H, m), 3,04 - 2,76 (2H, m).

## (e) 5-Cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzaldehído

30 En un matraz Schlenk seco, se disolvió 5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzonitrilo (410 mg, 1,39 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadieron gota a gota 1,54 ml de DIBAL-H en hexano ( $c = 1 \text{ mol/l}$ ) a través de una jeringa mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Tras 20 minutos, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Cuando la CCF indica la ausencia de material de partida, se añadieron cuidadosamente 10 ml de ácido clorhídrico diluido. Se demulsionó la mezcla mediante adición de disolución de NaCl sat. ac. y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/Et<sub>2</sub>O, 9:1). Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,14 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,08 - 6,87 (3H, m), 3,26 (2H, t), 2,89 (2H, t).

## (f) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)benzeno

40 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Compuesto intermedio 1 (etapas b, c) usando 5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)benzaldehído como material de partida.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 7,11 - 6,99 (4H, m), 4,67 (2H, s), 2,99 - 2,75 (4H, m).

**Compuesto intermedio 6: Síntesis de (E)-2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzeno**

## (a) (E)-5-Cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzaldehído

45 En un matraz Schlenk seco, se disolvió (E)-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzonitrilo (335 mg, 1,15 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadieron gota a gota 1,34 ml de DIBAL-H en hexano ( $c = 1 \text{ mol/l}$ ) a través de una jeringa mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Tras 20 minutos, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Cuando la CCF indica la ausencia de material de partida, se añadieron cuidadosamente 10 ml de ácido clorhídrico diluido. Se demulsionó la mezcla mediante adición de disolución de NaCl sat. ac. y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron

las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se obtuvo el producto como un sólido blanco y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) (E)-2-(Bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzeno

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Compuesto intermedio 1 (etapas b, c) usando (E)-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)benzaldehído como material de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,41 (2H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,18 - 7,06 (3H, m), 4,81 (2H, s).

**Compuesto intermedio 7: Síntesis de 7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de metilo**

a) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenetil)benzeno

10 A -40°C, se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (75 mmoles) en tetrahidrofurano (75 ml), en el transcurso de 30 min., a una disolución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (5,5 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml). Tras 1 h a -40°C, se vertió la mezcla en una disolución acuosa saturada (50 ml) de cloruro de amonio. Se evaporó la fase orgánica. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice obteniendo 1,2 g (rendimiento del 22%) de 4-bromo-7-fluoro-1H-indol.

b) 7-Fluoro-1H-indol-4-carboxilato de metilo

15 Bajo atmósfera inerte (cámara sellada), en un reactor de acero inoxidable a alta presión con una capacidad de 25 ml y equipado con un agitador magnético, se pusieron 4-bromo-7-fluoro-1H-indol (150 mg, 0,7 mmoles), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (162 mg, 0,14 mmoles), metanol seco (3 ml) y trietilamina (196 µL, 1,4 mmoles). Se purgó el sistema tres veces con CO y se presurizó hasta 25 bar. Se calentó el reactor hasta 100°C y se agitó a 600 rpm durante la noche. Entonces se enfrió hasta TA y se concentró el producto a presión reducida. Se sometió el  
20 producto bruto a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice obteniendo 41 mg (rendimiento del 30%) del producto deseado.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, s NH), 7,89 (1H, dd), 7,38 - 7,35 (1H, m), 7,21 (1H, td), 6,94 (1H, dd), 3,98 (3H, s).

**Compuesto intermedio 8: Síntesis de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo**

25 a) 4-Yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

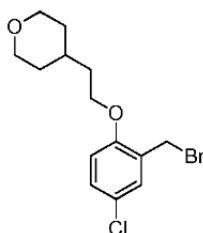
Se agitó una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (336 mg, 2,15 mmoles) y 3,5 ml de ácido yodídico al 57% a temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó el sólido por filtración, se suspendió en 3 ml de agua y se llevó hasta pH = 8 con disolución de amoníaco acuosa. Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se separó el sólido por  
30 filtración, se lavó con agua fría y se secó dando el producto deseado (410 mg). El producto contiene aproximadamente un 10% del material de partida.

b) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo

Bajo atmósfera inerte (cámara sellada), en un reactor de acero inoxidable a alta presión con una capacidad de 25 ml y equipado con un agitador magnético, se pusieron 4-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 1,22 mmoles), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (283 mg, 0,25 mmoles), metanol seco (4 ml) y trietilamina (342 µl, 2,5 mmoles). Se purgó el sistema tres veces con CO y se presurizó hasta 5 bar. Se calentó el reactor hasta 100°C y se agitó a  
35 600 rpm durante la noche. Entonces se enfrió hasta TA y se concentró el producto a presión reducida. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice obteniendo 200 mg (rendimiento del 92%) del producto deseado.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,27 (1H, s NH), 9,08 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,11 (3H, s).

40 **Compuesto intermedio 9: Síntesis de 4-(2-(2-(bromometil)-4-clorofenoxi)etil)tetrahidro-2H-pirano**





- 5 a) A una suspensión de 180 mg (7,5 mmoles) de NaH al 60% en aceite mineral en 5 ml de benceno bajo argón y enfriada a 0°C se le añadieron gota a gota 1,5 ml (7,5 mmoles) de fosfonoacetato de trietilo (advertencia: desprendimiento de gases). Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 min., entonces se añadieron 250 mg (2,5 mmoles) de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se extinguió con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtAcO y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hex/EtAcO de 95:5 a 8:2. Se obtuvo cuantitativamente el compuesto deseado 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetato de etilo.
- 10 b) A una disolución de 425 mg (2,5 mmoles) de 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetato de etilo en 15 ml de MeOH se le añadieron 133 mg de Pd sobre carbono al 10%. Se ajustó la atmósfera de hidrógeno (1 atm, con un balón) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró a través de un lecho de Celite lavando con EtAcO abundante. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo el compuesto deseado 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo como un aceite incoloro (99%).
- 15 c) A una disolución de 425 mg (2,5 mmoles) de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo en 10 ml de THF seco enfriada a 0°C bajo argón se le añadieron 2,71 ml de una disolución de LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF. Se observó burbujeo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se extinguió con EtAcO húmedo, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró a través de Celite, lavando con EtAcO abundante. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo el compuesto deseado, 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (300 mg, 93%).
- 20 d) A una disolución de 300 mg (2,2 mmoles) de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol en 10 ml de DCM a 0°C se le añadieron TEA (0,38 ml, 2,7 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 2,5 mmoles). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se agitó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado durante 15 min. y se extrajo la fase acuosa con DCM (x3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron produciendo cuantitativamente metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo como un aceite incoloro.
- 25 e) A una disolución de 465 mg (2,2 mmoles) de metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo en 11 ml de acetona se le añadió LiBr (970 mg, 11,1 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 5 horas. Entonces, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (x3). Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/EtAcO. Se obtuvo 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano como un aceite incoloro (200 mg, 46%).
- 30 f) A una disolución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído 162 mg (1,0 mmoles) en DMF (2 ml) se le añadieron 172 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 mmoles) y 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (200 mg, 1,0 mmol). Se agitó la reacción a 40°C durante la noche. Entonces, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y apareció un precipitado blanco. Se extrajo la mezcla con EtAcO (x3), y se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con una disolución al 10% de NaCl en agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente obteniendo 5-cloro-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)benzaldehído (220 mg, 80%).
- 35 g) A una suspensión de 220 mg de 5-cloro-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)benzaldehído en 4 ml de etanol absoluto enfriado a 0°C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (37 mg, 1,0 mmoles). Tras 15 minutos, la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se extinguió la reacción con HCl 1 M y se extrajo con EtAcO (x3), se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se obtuvo cuantitativamente (5-cloro-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)metanol.
- 40 h) A una disolución de (5-cloro-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)metanol (222 mg, 0,82 mmoles) en 4 ml de DCM, enfriada a 0°C bajo argón, se le añadió lentamente PBr<sub>3</sub> (77 µl, 0,82 mmoles). Se agitó la reacción a 0°C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se obtuvo 4-(2-(2-(bromometil)-4-clorofenoxi)etil)tetrahidro-2H-pirano como un sólido blanco (200 mg, 73%).
- 45 <sup>1</sup>H-RMN CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) 7,32 (1H, d, J = 3,4 MHz), 7,23 (1H, dd, J = 11,7, 3,4 MHz), 6,79 (1H, d, J = 11,7 MHz), 4,49 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,2 MHz), 3,98 (2H, dd, J = 14,6, 5,0 MHz), 3,43 (2H, td, J = 14,6, 2,5 MHz), 1,94- 1,31 (7H, m).
- 50

Se prepararon los siguientes compuestos usando el mismo procedimiento (etapas f, g y h) que en 4-(2-(2-(bromometil)-4-clorofenoxi)etil)tetrahidro-2H-pirano.

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
9a	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-clorobencil)oxi)benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-clorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).
9b	2-(bromometil)-1-((2-clorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-clorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,97 (ddd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,58 (s, 2H).
9c	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-fluorobencil)oxi)benceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,67 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H).
9d	2-(bromometil)-1-((2-clorobencil)oxi)-4-metilbenceno	2-hidroxi-5-metilbenzaldehído y 1-(bromometil)-2-clorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
9e	2-(bromometil)-1-((2-fluorobencil)oxi)-4-metilbenceno	2-hidroxi-5-metilbenzaldehído y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (td, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
9f	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-4-cloro-2-fluorobenceno	2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).
9g	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-clorobencil)oxi)benceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y 1-(bromometil)-4-clorobenceno	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,51 - 7,31 (m, 5H), 7,23 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).
9h	2-(bromometil)-4-fluoro-1-isobutoxibenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1-bromo-2-metilpropano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,06 (dd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,76 (d, 2H), 2,14 (hept, 1H), 1,08 (d, 6H).
9i	2-(bromometil)-1-ciclobutoxi-4-fluorobenceno	5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y bromociclobutano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,06 (dd, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,65 (p, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 1H).
9j	2-(bromometil)-4-cloro-1-ciclobutoxibenceno	5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y bromociclobutano	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,30 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,67 (p, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,57 - 2,36 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 1H).

**Compuesto intermedio 10: Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonato de sodio**

- 5 a) Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,2 ml) a lo largo de 30 min. a agua (25 ml), se enfrió hasta 0°C, manteniendo la temperatura de la mezcla a 0-7°C. Se dejó calentar la disolución hasta 18°C a lo largo de 17 h. Se añadió CuCl (15 mg, 0,14 mmoles), y se enfrió la disolución verde-amarillenta resultante hasta -3°C.
- b) Se enfrió ácido clorhídrico concentrado (14 ml) hasta 0°C para la adición en porciones de quinolin-5-amina (2 g, 13,9 mmoles). Se dejó calentar esto ligeramente entre adiciones. Tras completarse la adición y a -5°C, se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,053 g, 15,3 mmoles) en agua (4 ml) a lo largo de 45 min., manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre -5 y 0°C.

c) Se enfrió la suspensión de la etapa b hasta -5°C y se añadió gota a gota a la disolución obtenida de la etapa a lo largo de 30 min., manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre -3 y 0°C (se mantuvo la suspensión de la etapa b a -5°C durante toda la adición). Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 90 min. Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C dando cloruro de quinolin-5-sulfonilo (1,5 g, rendimiento del 48%) como un sólido naranja rojizo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,18 (dt, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 9,12 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H).

d) Se suspendió cloruro de quinolin-5-sulfonilo (500 mg, 2,2 mmoles) en 10 ml de dioxano a TA. Se añadió hidróxido de sodio (88 mg, 2,2 mmoles) en 5 ml de agua seguido por la adición de 1 mg de DMAP. Se siguió el progreso de la reacción mediante hplc-masa. Tras 3 h a 60°C, se eliminaron los disolventes a vacío. Se lavó el sólido obtenido con EtAcO frío.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (2H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H).

e) Se suspendieron 330 mg de ácido quinolin-5-sulfónico (1,43 mmoles) en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (200 mg). Se hidrogenó la mezcla (balón de H<sub>2</sub>) a TA. Se siguió el progreso de la reacción mediante hplc-masa. Tras 4 horas se hizo pasar la suspensión a través de un tapón de Celite. Se evaporó el filtrado y se obtuvo el producto como un aceite incoloro (330 mg, rendimiento del 98%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, óxido de deuterio) δ 7,31 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H).

#### 20 **Compuesto intermedio 11: Síntesis de 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo**

A una disolución con agitación de 573 mg (3,27 mmoles) de 1H-indol-4-carboxilato de metilo en 6 ml de DMF anhidra bajo atmósfera de argón seco se le añadieron 0,9 ml (9,8 mmoles) de óxido de cloruro de fósforo a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa de NaH<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada fría y se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla resultante con EtAcO (x3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Entonces, se condensó el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice proporcionando 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (400 mg, 60%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 10,49 (s, 1H), 9,93 (br s, 1H, NH), 8,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

#### 30 **Compuesto intermedio 12: Síntesis de 3-formil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de etilo**

a) Bajo atmósfera inerte (cámara sellada con guantes), en un reactor de acero inoxidable a alta presión con una capacidad de 100 ml y equipado con un agitador magnético, se pusieron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,03 g, 5,2 mmoles), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (21 mg, 0,05 mmoles), dppf (87 mg, 0,16 mmoles), etanol desgasificado (45 ml) y trietilamina (876 µl, 6,3 mmoles). Se purgó el sistema tres veces con CO y se presurizó hasta 25 bar. Se calentó el reactor hasta 130°C y se agitó a 600 rpm durante la noche. Entonces se enfrió hasta TA y se añadió DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice eluyendo con ciclohexano:EtAcO (de 4:1 a 2:1) obteniendo 700 mg (rendimiento del 70%) de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de etilo como un sólido ligeramente amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,6, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

b) Se suspendió 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de etilo (387 mg, 2,0 mmoles) en 4 ml de AcOH al 33%. Se añadió HMTA (428 mg, 3,1 mmoles) en una porción y se sometió la suspensión a reflujo durante la noche. Tras 16 horas, se enfrió la mezcla hasta TA y se añadió agua. Se filtró la reacción y se lavó con agua dando el producto deseado como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,06 (s a, 1H, NH), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

#### **Compuesto intermedio 13: Síntesis de 3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo**

Procedimiento según el documento WO 2011/140325

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) CDCl<sub>3</sub> 10,81 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,4 MHz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 MHz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 MHz).

#### **Compuesto intermedio 14: Síntesis de N-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida**

a) Se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (45 ml del 30% p/v) a una disolución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) de cloruro de quinolin-5-sulfonilo (1 g, 4,4 mmoles) en dioxano (35 ml) y se dejó avanzar la reacción durante la noche a TA. Se añadió agua y se extrajo dos veces con EtAcO y dos veces con DCM. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente produciendo quinolin-5-sulfonamida como un sólido ligeramente marrón/750 mg, rendimiento del 82%

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  9,13 - 8,92 (m, 2H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H).

b) Se añadieron anhídrido acético (1 ml, 10,1 mmoles) y DMAP (123 mg, 1,01 mmoles) a una suspensión de quinolin-5-sulfonamida (700 mg, 3,36 mmoles) en 2 ml de piridina y se dejó avanzar la reacción a TA con agitación durante 6 h. Los espectros de HPLC-masa mostraron conversión completa. Se añadió EtAcO (150 ml) y se lavó esta disolución dos veces con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (50 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó el disolvente a vacío produciendo N-(quinolin-5-ilsulfonil)acetamida como un sólido ligeramente amarillo. (350 mg, rendimiento del 42%)

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  9,12 - 8,96 (m, 2H), 8,53 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,43 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

c) Se suspendieron 330 mg de N-(quinolin-5-ilsulfonil)acetamida (1,32 mmoles) en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (281 mg). Se hidrogenó la mezcla (balón de  $\text{H}_2$ ) a TA. Se siguió el progreso de la reacción mediante hplc-masa. 3 h-conversión completa. Se hizo pasar la suspensión a través de un tapón de Celite y se eliminó el disolvente usando un evaporador rotatorio. (330 mg, rendimiento del 98%), espuma ligeramente marrón.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,39 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 2H).

#### **Compuesto intermedio 15: Síntesis de ácido (1H-indol-7-il)borónico**

Se suspendió KH (62 mg, 1,53 mmoles) en THF anhidro (0,4 ml) bajo una atmósfera de argón a  $0^\circ\text{C}$  en un matraz protegido de la luz. Se añadió 7-bromoindol (300 mg, 1,53 mmoles) en THF anhidro (2,6 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Tras enfriarse hasta  $-78^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota una disolución de tBuLi en pentano (3,1 mmoles), enfriada previamente hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se llevó la mezcla hasta ta y se agitó durante 15 min. y se enfrió de nuevo hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (341  $\mu\text{l}$ , 1,53 mmoles) y se continuó agitando durante 3 h adicionales a ta. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y se extrajo la mezcla con EtAcO (2x10 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 con HCl al 10% y se extrajo de nuevo con EtAcO (3x10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtraron. Se evaporaron los disolventes dejando el ácido indolilborónico bruto como un aceite marrón pálido.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 3,2, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 7,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 3,3, 2,0 Hz, 1H).

#### **Compuesto intermedio 16: Síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo**

A una disolución de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (11,1 mmoles, 2,18 g) en EtAcO (55 ml), se le añadió Pd/C al 10%. Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) hasta el consumo del material de partida (CCF). Se filtró a través de Celite lavando con más EtAcO. Se eliminó el disolvente a vacío y se usó el sólido pardo sin purificación adicional.

b) A una disolución de 3-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (11 mmoles, 1,84 g) en DMF seca (55 ml) se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  secado en horno (33 mmoles, 4,56 g) y 1,2-dibromoetano (13,2 mmoles, 1,14 ml). Se agitó a  $120^\circ\text{C}$  hasta el consumo del material de partida. Entonces, se enfrió, se extinguió con agua y se extrajo con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (x2) y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna, eluyendo con ciclohexano/EtAcO 2:1, produciendo 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo como un aceite marrón (81%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (dd, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 - 3,40 (m, 3H).

#### **Compuesto intermedio 17: Síntesis de 8-isobutoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo**

a) A una disolución de 5-bromohidroxiquinolina en DMF se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dando una disolución amarilla brillante. Se añadió gota a gota 2-metilbromopropano y se agitó la mezcla a  $80^\circ\text{C}$  hasta el consumo total de la quinolona de partida. Entonces se enfrió, se extinguió con agua y se extrajo con EtAcO (x3); se lavaron las fases orgánicas con salmuera (x2) y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía Combiflash de  $\text{SiO}_2$ , eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtAcO de desde 9:1 hasta 1:1. Se obtuvo el producto puro como un sólido amarillento (rendimiento del 60%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,97 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,98 (d, 2H), 2,39 (hept, 1H), 1,11 (d, 6H).

b) Bajo atmósfera inerte (cámara sellada con guantes), en un reactor de acero inoxidable a alta presión equipado con una barra agitadora, se pusieron 5-bromo-8-isobutoxiquinolina, catalizador de paladio, dppf, TEA desgasificado y EtOH desgasificado. Se purgó el sistema con CO (x3) y se presurizó hasta 25 bar. Se calentó el reactor hasta 130°C y se agitó a 600 rpm durante la noche. Entonces se enfrió el sistema, se despresurizó y se diluyó la mezcla con DCM. Se lavó esta fase orgánica con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía Combiflash de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de ciclohex/EtAcO de desde 9:1 hasta 1:1, produciendo el producto bruto como un aceite amarillo (91%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,46 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,44 (q, 2H), 4,06 (d, 2H), 2,42 (hept, 1H), 1,45 (t, 4H), 1,12 (d, 6H).

c) A una disolución de 8-isobutoxiquinolin-5-carboxilato de etilo en ácido acético se le añadió cuidadosamente cianoborohidruro de sodio en tres porciones, a lo largo de 15 minutos a temperatura ambiente. Tras 2 h, no quedaba material de partida (CCF). Se diluyó la mezcla con agua, se basificó con NaOH 2 M, se extrajo con DCM (x5), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía Combiflash de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de ciclohex/EtAcO de desde 9:1 hasta 1:1. Se obtuvo el producto puro como un aceite incoloro (rendimiento del 60%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,27 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,29 (q, 3H), 3,78 (d, 2H), 3,44 – 3,25 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,13 (hept, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,04 (d, 6H).

**20 Compuesto intermedio 18: Síntesis de (E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo**

A una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (118 mg, 3,0 mmoles) en 5 ml de benceno bajo argón y enfriada a 0°C se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0,6 ml, 3,0 mmoles) (advertencia: desprendimiento de gases). Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 min., entonces se añadió 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de dihidrometilo (200 mg, 1,0 mmol) como una disolución en 5 ml de benceno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se extinguió con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtAcO y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de ciclohexano/EtAcO. Se obtuvo (E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (220 mg, 82%).

<sup>1</sup>H-RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) 8,99 (1H, sa), 8,42 (1H, d, J = 15,8 MHz), 7,80 (1H, d, J = 7,7 MHz), 7,68 (1H, d, J = 2,7 MHz), 7,58 (1H, d, J = 7,7 MHz), 7,27 (1H, t, J = 7,7 MHz), 6,16 (1H, d, J = 15,8 MHz), 4,28 (2H, q, J = 7,1 MHz), 4,01 (3H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,1 MHz).

**Compuesto intermedio 19: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benceno**

a) 4-Metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo

Se añadió p-TsCl (1,00 g, 5,25 mmoles) a una disolución de 2-metilpropano-1,3-diol (2,30 ml, 26,23 mmoles) y TEA (1,50 ml, 10,50 mmoles) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 4 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 15→50%/hexanos), produciendo 0,86 g de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo [Fr= 0,40 (EtAcO al 40%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 67%].

CL-EM ESI+ m/z: 245 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

b) 5-Cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído

Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 46% (aceite amarillo pálido) tras agitar a 80°C durante 17 h, usando 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (2,27 g, 14,48 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 g, 14,48 mmoles) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo (2,95 g, 12,07 mmoles) como materiales de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 229 (M+1, 92%) (procedimiento 5).

c) Trifluorometanosulfonato de 3-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-metilpropilo

Se añadió gota a gota Tf<sub>2</sub>O (1,67 ml, 6,12 mmoles) a una disolución de 5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído (1,40 g, 6,12 mmoles) y DIPEA (2,10 ml, 12,24 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a -78°C. Tras 15 min., se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 2,90 g de trifluorometanosulfonato de 3-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-metilpropilo [Fr= 0,60 (EtAcO al 40%/hexanos), sólido marrón, rendimiento del 100%], que se usaron sin purificación adicional.

## d) 5-Cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benzaldehído

Se añadió gota a gota TBAF (9,18 ml de disolución 1 M en THF, 9,18 mmoles) a una disolución de trifluorometanosulfonato de 3-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-metilpropilo (2,20 g, 6,12 mmoles) en THF (20 ml) enfriada a 0°C, y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Tras 2 h, se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo resultante en EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5→15%/hexanos), produciendo 0,63 g de 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benzaldehído [Fr= 0,70 (EtAcO al 30%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 45%].

CL: pureza del 93% (procedimiento 5).

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,42 (s, 1H, CHO); 7,77 (d, J= 2,9 Hz, 1H, ArH); 7,48 (dd, J= 9,0, 2,9 Hz, 1H, ArH); 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 1H, ArH); 4,68-4,38 (m, 2H); 4,12-3,98 (m, 2H); 2,52-2,27 (m, 1H); 1,13 (dd, J= 6,8, 1,0 Hz, 3H).

## e) [5-Cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)fenil]metanol

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 73% (aceite incoloro), usando 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benzaldehído (0,66 g, 2,86 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,11 g, 2,86 mmoles) como materiales de partida.

CL: pureza del 96% (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,30 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,20 (dd, J= 8,6, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,79 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 4,66 (s, 2H); 4,64-4,32 (m, 2H); 4,02-3,90 (m, 2H); 2,47-2,25 (m, 1H); 1,99 (s a, 1H, OH); 1,10 (d, J= 7,8 Hz, 3H).

## 20 f) 2-(bromometil)-4-cloro-1-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benceno

Siguiendo el procedimiento general descrito en compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 98% (aceite amarillo pálido), usando [5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)fenil]metanol (0,48 g, 2,04 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,19 ml, 2,04 mmoles) como materiales de partida.

**Compuesto intermedio 20: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoropropoxi)benceno**

## 25 a) 4-Cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenol

Se sometió a reflujo una disolución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (5,00 g, 31,93 mmoles), etilenglicol (5,40 ml, 95,79 mmoles) y p-TsOH (0,30 g, 1,60 mmoles) en tolueno (50 ml) conectada a un aparato Dean-Stark. Tras 32 h, se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5→10%/hexanos), produciendo 3,40 g de 4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenol [Fr= 0,40 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 53%].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,72 (s, 1H, ArH); 7,25-7,17 (m, 2H, ArH+OH); 6,83 (d, J= 7,7 Hz, 1H, ArH); 5,92 (s, 1H); 4,18-4,04 (m, 4H).

## b) 1-[4-Cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]acetona

35 Se agitó una mezcla de 1-cloroacetona (0,29 ml, 3,59 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,62 g, 4,49 mmoles) y 4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenol (0,60 g, 2,99 mmoles) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre EtAcO (80 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 40%/hexanos), produciendo 0,69 g de 1-[4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]acetona [Fr= 0,25 (EtAcO al 30%/hexanos), sólido amarillo pálido, rendimiento del 90%].

CL-EM ESI+ m/z: 257 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,54 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,26 (dd, J= 8,9, 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,67 (d, J= 8,9 Hz, 1H, ArH); 6,20 (s, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,18-4,01 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).

## c) 1-[4-Cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol

45 Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,12 g, 3,20 mmoles) en pequeñas porciones a una disolución de 1-[4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]acetona (0,77 g, 2,99 mmoles) en MeOH (15 ml) enfriada a 0°C, observando desprendimiento de gas. Tras 10 min., se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo resultante en DCM (20 ml), se acidificó con HCl (disolución acuosa al 10%, 3 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (EtAcO al 30→45%/hexanos), produciendo 0,53 g de 1-[4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol [Fr= 0,33 (EtAcO al 40%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 69%].

CL-EM ESI+ m/z: 259 (M+1, 93%) (procedimiento 5).

d) 2-[5-Cloro-2-(2-fluoropropoxi)fenil]-1,3-dioxolano

- 5 Se añadió gota a gota DAST (0,50 g, 3,07 mmoles) a una disolución de 1-[4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol (0,53 g, 2,05 mmoles) en DCM (15 ml) enfriada a 0°C, y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (15 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 8→15%/hexanos), produciendo 0,30 g de 2-[5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)fenil]-1,3-dioxolano [Fr= 0,50 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 58%].

CL-EM ESI+ m/z: 261 (M+1, 97%) (procedimiento 5).

e) 5-Cloro-2-(2-fluoropropoxi)benzaldehído

- 15 Se añadió PPTS (48 mg, 0,19 mmoles) a una suspensión de 2-[5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)fenil]-1,3-dioxolano (0,50 g, 1,92 mmoles) en una mezcla de agua (1 ml) y acetona (5 ml), y se calentó la reacción a reflujo durante 6 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente y se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria; se disolvió el residuo resultante en EtAcO (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) y NaOH (10%, 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,42 g de 5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)benzaldehído [Fr= 0,50 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 100%, producto bruto], que se usaron sin purificación adicional.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,45 (s, 1H, CHO); 7,80 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,49 (dd, J= 9,1, 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,93 (d, J= 9,1 Hz, 1H, ArH); 5,23-4,90 (m, 1H); 4,22-4,10 (m, 2H); 1,56-1,42 (m, 3H).

f) [5-Cloro-2-(2-fluoropropoxi)fenil]metanol

- 25 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 71% (aceite incoloro), usando 5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)benzaldehído (0,60 g, 2,77 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,10 g, 2,77 mmoles) como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,31 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,21 (dd, J= 8,6, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,77 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 5,18-4,86 (m, 1H); 4,68 (dd, J= 15,5, 13,5 Hz, 2H); 4,15-3,99 (m, 2H); 1,92 (s a, 1H, OH); 1,46 (dd, J= 23,5, 6,5 Hz, 3H).

g) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoropropoxi)benceno

- 30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 91% (aceite amarillo pálido), usando [5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)fenil]metanol (0,46 g, 2,09 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,20 ml, 2,09 mmoles) como materiales de partida.

### **Compuesto intermedio 21: Síntesis de 5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)benzaldehído**

a) N-(terc-Butil)-N-[(1E)-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)fenil]metilen]amina

- 35 Se añadió 3-metilbutan-2-ol (0,41 ml, 3,84 mmoles) a una suspensión de NaH [0,15 g (dispersión en aceite al 60%) 3,84 mmoles] en 1,4-dioxano (10 ml) y se calentó a 50°C. Tras 30 min., se transfirió una disolución de N-(terc-butil)-N-[(1E)-(5-cloro-2-fluorofenil)metilen]amina (0,41 g, 1,92 mmoles) en 6 ml de 1,4-dioxano a través de una cánula y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 15 h. Se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria; se disolvió el residuo resultante en EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,60 g de N-(terc-butil)-N-[(1E)-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)fenil]metilen]amina [Fr = 0,60 (EtAcO al 10%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 100%, bruto], que se usaron sin purificación adicional.

Se preparó N-(terc-butil)-N-[(1E)-(5-cloro-2-fluorofenil)metilen]amina siguiendo el procedimiento descrito en: Larock, R. C. *et al* J. Org. Chem. 2001, 66, 8042-8051.

- 45 b) 5-Cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)benzaldehído

- Se disolvió N-(terc-butil)-N-[(1E)-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)fenil]metilen]amina bruta, obtenida en la etapa anterior (1,92 mmoles), en una mezcla de THF (6 ml), agua (6 ml) y AcOH (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 h, se eliminó THF mediante evaporación rotatoria y se diluyó el residuo resultante con EtAcO (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y NaOH (disolución acuosa al 10%, 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,50 g de 5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)benzaldehído [Fr= 0,60

(EtAcO al 10%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 100%, bruto], que se usaron sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,44 (s, 1H, CHO); 7,77 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,45 (dd, J= 9,0, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 1H, ArH); 4,34-4,23 (m, 1H); 2,08-1,92 (m, 1H); 1,29 (d, J= 6,2 Hz, 3H); 1,02 (d, J= 6,9 Hz, 3H); 0,99 (d, J= 6,6 Hz, 3H).

c) [5-Cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)fenil]metanol

Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 77% (aceite incoloro), usando 5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)benzaldehído (0,44 g, 1,92 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,04 g, 0,96 mmoles) como materiales de partida.

10 CL: pureza del 99% (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,27 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,18 (dd, J= 8,8, 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,78 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 4,72-4,57 (m, 2H); 4,27-4,16 (m, 1H); 2,30 (t, J= 6,5 Hz, 1H, OH); 2,03-1,88 (m, 1H); 1,24 (d, J= 6,0 Hz, 3H); 1,03-0,95 (m, 6H).

d) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-(1,2-dimetilpropoxi)benceno

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 95% (aceite incoloro), usando [5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)fenil]metanol (0,33 g, 1,44 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,07 ml, 0,72 mmoles) como materiales de partida.

**Compuesto intermedio 22: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutiloxi)benceno**

a) N-(terc-Butil)-N-((1E)-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)fenil]metilen)amina

20 Se añadió ciclobutanol (0,20 ml, 2,55 mmoles) a una suspensión con agitación de NaH [0,10 g (dispersión en aceite al 60%), 2,55 mmoles] en 1,4-dioxano (8 ml) observando desprendimiento de gas abundante mientras que se formaba una disolución viscosa. Tras 20 min., se transfirió una disolución de N-(terc-butil)-N-((1E)-(5-cloro-2-fluorofenil)metilen)amina (0,42 g, 1,96 mmoles) en 4 ml de 1,4-dioxano a través de una cánula y se calentó la mezcla resultante a 70°C. Tras 15 h, se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria, produciendo un sólido amarillo pegajoso, N-(terc-butil)-N-((1E)-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)fenil]metilen)amina, que se usó sin purificación adicional.

b) 5-Cloro-2-(ciclobutiloxi)benzaldehído

30 Se disolvió N-(terc-butil)-N-((1E)-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)fenil]metilen)amina bruta obtenida en la etapa anterior (1,96 mmoles) en una mezcla de THF (6 ml) y HCl (disolución acuosa al 10%, 5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 h, se eliminó THF mediante evaporación rotatoria y se diluyó el residuo resultante con EtAcO (30 ml) y se lavó con NaOH (disolución acuosa al 10%, 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5%/hexanos), produciendo 0,16 g de 5-cloro-2-(ciclobutiloxi)benzaldehído [Fr= 0,40 (EtAcO al 10%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 39% (2 etapas)].

35 CL: pureza del 93% (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,42 (s, 1H, CHO); 7,77 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,43 (dd, J= 8,7, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 4,79-4,65 (m, 1H); 2,58-2,42 (m, 2H); 2,34-2,14 (m, 2H); 2,00-1,66 (m, 2H).

c) [5-Cloro-2-(ciclobutiloxi)fenil]metanol

40 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 92% (sólido blanco), usando 5-cloro-2-(ciclobutiloxi)benzaldehído (0,26 g, 1,23 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,05 g, 1,23 mmoles) como materiales de partida.

CL: pureza del 86% (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,27 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,16 (dd, J= 8,8, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,63 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 4,77-4,57 (m, 3H); 2,54 -2,38 (m, 2H); 2,26-2,06 (m, 2H); 1,96-1,61 (m, 2H + OH).

45 d) 2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutiloxi)benceno

Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 90% (aceite incoloro), usando [5-cloro-2-(ciclobutiloxi)fenil]metanol (0,47 g, 2,21 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,10 ml, 1,10 mmoles) como materiales de partida.



**Compuesto intermedio 23: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-[(2-metilprop-2-enil)oxi]benceno**

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección a, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 81% (aceite amarillo pálido) tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, usando 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1,00 g, 6,38 mmoles), NaH [0,28 g (dispersión en aceite al 60%), 7,03 mmoles] y 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0,86 g, 6,38 mmoles) como materiales de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 211 (M+1, 90%) (procedimiento 5).

b) {5-Cloro-2-[(2-metilprop-2-enil)oxi]fenil}metanol

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 50% (aceite amarillo), usando 5-cloro-2-[(2-metilprop-2-enil)oxi]benzaldehído (0,54 g, 2,56 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,05 g, 1,28 mmoles) como materiales de partida.

CL-EM ESI- m/z: 181 (M-1, 99%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,30 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,19 (dd, J= 8,8, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,78 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 5,12-4,99 (m, 2H); 4,69 (d, J= 6,3 Hz, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,23 (t, J= 6,3 Hz, 1H, OH); 1,83 (s, 3H).

c) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-[(2-metilprop-2-enil)oxi]benceno

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 81% (aceite amarillo pálido), usando {5-cloro-2-[(2-metilprop-2-enil)oxi]fenil}metanol (0,26 g, 1,23 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,12 ml, 1,23 mmoles) como materiales de partida.

**Compuesto intermedio 24: Síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-1-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benceno**

a) 5-Cloro-2-[[2-(clorometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección a, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 24% (sólido blanco) tras agitar a temperatura ambiente durante 20 h, usando 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (0,50 g, 3,19 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 g, 3,83 mmoles) y 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (0,44 ml, 3,83 mmoles) como materiales de partida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10→30%/hexanos), Fr= 0,40 (EtAcO al 10%/hexanos).

25 CL: pureza 99% (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,44 (s, 1H, CHO); 7,79 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,48 (dd, J= 8,8, 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 5,47-5,44 (m, 1H); 5,42-5,38 (m, 1H); 4,74 (s a, 2H); 4,20 (s a, 2H).

b) 5-Cloro-2-[[2-(yodometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído

30 Se agitó una disolución de NaI (0,14 g, 0,98 mmoles) y 5-cloro-2-[[2-(clorometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído (0,16 g, 0,65 mmoles) a temperatura ambiente durante 14 h. Se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria; se disolvió el residuo resultante en EtAcO (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,22 g de 5-cloro-2-[[2-(yodometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído [Fr= 0,40 (EtAcO al 10%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 100%, bruto], que se usaron sin purificación adicional.

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,45 (s, 1H, CHO); 7,81 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,50 (dd, J= 9,0, 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,00 (d, J= 9,0 Hz, 1H, ArH); 5,56-5,53 (m, 1H); 5,35-5,32 (m, 1H); 4,81 (s a, 2H); 4,03 (s a, 2H).

c) 5-Cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído

40 Se añadió gota a gota TBAF (1,82 ml de disolución 1 M en THF, 1,82 mmoles) a una disolución de 5-cloro-2-[[2-(yodometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído (0,21 g, 0,62 mmoles) en THF (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 1 h, se diluyó la reacción con EtAcO (30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 8%/hexanos), produciendo 0,03 g de 5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído [Fr= 0,50 (EtAcO al 10%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 21% (2 etapas)].

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 10,43 (s, 1H, CHO); 7,79 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,48 (dd, J= 9,1, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,96 (d, J= 9,1 Hz, 1H, ArH); 5,46-5,42 (m, 2H); 4,99 (d, J= 57,3 Hz, 2H); 4,71 (s a, 2H).

d) (5-Cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]fenil)metanol

Seguendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección b, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 56% (aceite incoloro), usando 5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benzaldehído (0,36 g, 1,56 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (0,03 g, 0,78 mmoles) como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,32 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 7,20 (dd, J= 8,5, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,80 (d, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 5,42-5,38 (m, 2H); 4,97 (d, J= 46,8 Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 4,63 (s, 2H).

e) 2-(Bromometil)-4-cloro-1-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benceno

Seguendo el procedimiento general descrito en el compuesto intermedio 1, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 83% (aceite amarillo pálido), usando (5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]fenil)metanol (0,20 g, 0,85 mmoles) y PBr<sub>3</sub> (0,08 ml, 0,85 mmoles) como materiales de partida.

#### 10 **Compuesto intermedio 25: Síntesis de trifluorometanosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo**

A una disolución de (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,58 ml, 5,87 mmoles) y TEA (1,63 ml, 11,75 mmoles) en DCM (29 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,98 ml, 5,87 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió y se añadió disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se extrajo la fase acuosa con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 1,20 g del compuesto deseado (rendimiento del 87%, bruto), que se usaron sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,48-4,13 (m, 2H); 3,58-3,02 (m, 4H); 1,17 (s, 3H).

Se preparó el siguiente compuesto usando el mismo procedimiento que en el compuesto intermedio 25:

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
25a	Trifluorometanosulfonato de (3-etiloxetan-3-il)metilo	(3-Metiloxetan-3-il)etanol	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,44-4,25 (m, 2H); 3,52-2,99 (m, 4H); 1,17 (t, J= 7,1 Hz, 3H); 0,98-0,71 (m, 2H).

#### 20 **Compuesto intermedio 26: Síntesis de 2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina**

a) 2-((5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil)amino)etanol

Se añadió gota a gota 2-aminoetanol (5,98 ml, 98,9 mmoles) a una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benceno (4,50 g, 12,4 mmoles) en ACN (50 ml) enfriada a 0°C. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, mientras que aparecía un precipitado blanco. Tras 15 h, se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo en EtAcO (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml) y agua (50 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 3,50 g de 2-((5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil)amino)etanol [Fr= 0,15 (MeOH al 5%/DCM), sólido blanco, rendimiento del 82%], que se usaron sin purificación adicional.

30 CL-EM ESI+ m/z: 344 (M+1, 86%) (procedimiento 5).

b) 2-Óxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina

Se añadió gota a gota una disolución de SOCl<sub>2</sub> (0,81 ml, 11,1 mmoles) en 10 ml de DCM a una suspensión de 2-((5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil)amino)etanol (3,48 g, 10,1 mmoles) e imidazol (2,75 g, 40,4 mmoles) en TEA (3,1 ml, 22,2 mmoles) y DCM (100 ml) enfriada a 0°C. La suspensión se convirtió en una disolución amarillenta, y se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente. Tras 4 h, se vertió la mezcla sobre DCM (60 ml) y se lavó con salmuera (2 x 40 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 4,1 g de 2-óxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina [Fr= 0,40 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite amarillo, rendimiento cuantitativo], que se usaron sin purificación adicional.

c) 2,2-Dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina

40 A una disolución helada de 2-óxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina bruta (10,1 mmoles) en ACN (60 ml) se le añadió RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (52 mg, 0,10 mmoles), seguido por NaIO<sub>4</sub> (3,24 g, 15,2 mmoles), y luego agua (40 ml). Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se agitó durante 5 h adicionales. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O (60 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 x 40 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO<sub>3</sub> (disolución acuosa saturada, 2 x 40 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 20→30%/hexanos), produciendo 1,31 g de 2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-

cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3-oxatiazolidina [Fr= 0,30 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 32% (3 etapas)].

CL-EM ESI- m/z: 404 (M-1, 97%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,51-7,10 (m, 5H, ArH); 6,92 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 5,10 (s, 2H); 4,56-4,48 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,52-3,43 (m, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el mismo procedimiento que en el compuesto intermedio 26:

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
26a	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3-oxatiazolidina	2-(bromometil)-4-cloro-1-[(2,4-difluorobencil)oxi]benceno	*
26b	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-clorobencil)oxi]bencil]-1,2,3-oxatiazolidina	2-(bromometil)-4-cloro-1-[(4-clorobencil)oxi]benceno	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,40-7,32 (m, 5H, ArH); 7,25 (dd, J= 8,6, 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,86 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 5,05 (s, 2H); 4,55-4,48 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,51-3,44 (m, 2H).
26c	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3-oxatiazolidina	2-(bromometil)-4-cloro-1-[(2-fluorobencil)oxi]benceno	**
26d	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3-oxatiazolidina	5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]benzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,43-7,02 (m, 6H, ArH); 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 1H, ArH); 5,04 (s, 2H); 4,55-4,47 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,51-3,43 (m, 2H).
26e	2,2-dióxido de 3-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3-oxatiazolidina	5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzaldehído	***
26f	2,2-dióxido de 3-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1,2,3-oxatiazolidina	2-(bromometil)-4-cloro-1-isobutoxibenceno	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,23 (dd, J= 8,8, 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,80 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 4,57-4,49 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,72 (d, J= 6,4 Hz, 2H); 3,54-3,46 (m, 2H); 2,19-2,02 (m, 1H); 1,03 (d, J= 6,8 Hz, 6H).
* CL-EM ESI- m/z: 388 (M-1, 97%) (procedimiento 5).			
** CL-EM ESI+ m/z: 372 (M+1, 97%) (procedimiento 5).			
*** CL-EM ESI+ m/z: 338 (M+1, 98%) (procedimiento 5).			

### Compuesto intermedio 27: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina

Se calentó una suspensión de 5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]benzaldehído (3,20 g, 12,4 mmoles), NH<sub>2</sub>OH·HCl (1,29 g, 18,6 mmoles) y NaAcO (1,63 g, 19,8 mmoles) en EtOH (25 ml) a reflujo durante 30 min. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente y se eliminó EtOH mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en DCM (60 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 3,60 g de oxima de 5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]benzaldehído. Se suspendió este sólido en 25 ml de AcOH y se añadió polvo de Zn (3,24 g, 49,6 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 2 h. Tras 3 h, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite, lavando con MeOH. Se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo resultante en DCM (100 ml) y se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 7%/MeOH), produciendo 1,70 g de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina [Fr= 0,25 (DCM al 10%/MeOH), sólido blanco, rendimiento del 52%].

CL-EM ESI+ m/z: 284 (M+1, 97%) (procedimiento 5).

## ES 2 629 481 T3

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 7,49-7,38 (m, 1H, ArH); 7,24 (d,  $J= 2,7$  Hz, 1H, ArH); 7,18 (dd,  $J= 8,8, 2,7$  Hz, 1H, ArH); 6,96-6,81 (m, 3H, ArH); 5,08 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 1,61 (s a, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el mismo procedimiento que en el compuesto intermedio 27:

Compuesto intermedio	Nombre del compuesto	Materiales de partida	RMN
27a	1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]fenil}metanamina	5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,45-7,36 (m, 1H, ArH); 7,25 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,21-7,11 (m, 3H, ArH); 6,84 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 5,09 (s, 2H); 3,81 (s, 2H); 1,75 (s a, 2H, NH <sub>2</sub> ).
27b	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]fenil}metanamina	2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,50 (t, J= 8,1 Hz, 1H, ArH); 7,37-7,22 (m, 2H, ArH); 7,17-7,04 (m, 2H, ArH); 6,95-6,85 (m, 2H, ArH); 5,17 (s, 2H); 4,16 (s a, 2H).
27c	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina	2-[(2,4-difluorobencil)oxi]benzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,52-7,41 (m, 1H, ArH); 7,29-7,20 (m, 2H, ArH); 7,00-6,81 (m, 4H, ArH); 5,11 (s, 2H); 3,84 (s, 2H).
27d	1-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil}metanamina	5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (COCl <sub>2</sub> , 250 MHz, δ): 7,32 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,23 (dd, J= 8,7, 2,6 Hz, 1H, ArH); 6,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 3,99 (d, J= 18,4 Hz, 2H); 3,98 (s, 2H); 1,49 (d, J= 21,4 Hz, 6H).
27e	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorofenil}metanamina	2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorobenzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,50-7,39 (m, 1H, ArH); 7,01 (dd, J= 8,8, 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,96-6,81 (m, 4H, ArH); 5,07 (s, 2H); 3,82 (s, 2H).
27f	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metilfenil}metanamina	2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metilbenzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,52-7,40 (m, 1H, ArH); 7,11-6,74 (m, 5H, ArH); 5,08 (s, 2H); 3,81 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).
27g	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorofenil}metanamina	2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorobenzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz, δ): 7,46-7,37 (m, 1H, ArH); 7,20-7,10 (m, 2H, ArH); 7,05-6,99 (m, 1H, ArH); 6,94-6,84 (m, 2H, ArH); 5,08 (s, 2H); 3,83 (s, 2H).
27h	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilfenil}metanamina	2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilbenzaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 250 MHz, δ): 7,59 (t, J= 8,2 Hz, 1H, ArH); 7,50 (dd, J= 9,8, 2,2 Hz, 1H, ArH); 7,33 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H, ArH); 7,14 (d, J= 1,6 Hz, 1H, ArH); 7,02-6,90 (m, 2H, ArH); 5,10 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,22 (s a, 2H); 2,22 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos ilustran el ámbito de la invención.

### Ejemplos de compuestos de fórmula general I

Se han usado los siguientes procedimientos de HPLC para obtener espectros de CL-EM:

5 Procedimiento 1: columna X-Bridge C18, 2,5  $\mu\text{m}$  4,6 x 50 mm; temperatura: 35°C; velocidad 1,5 ml/min.; eluyente: A =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM, B = ACN; gradiente: 98% de A 0,5 min., del 98 al 5% de A en 4 min., 5% de A 2 min., del 5 al 98% de A 0,75 min., 98% de A 1,75 min.

Procedimiento 2: columna SunFire C18 3,5  $\mu\text{m}$ , 2,1x100 mm; temperatura 35°C; velocidad 0,3 ml/min.; eluyente: A: ACN:MeOH (1:1), B: Agua, C: Acetato de amonio 20 mM pH 7; gradiente 10:85:5 (A:B:C) de 3 min. a 95:5 (A:C) en 17 min. y 10 min. 95:5 (A:C). La muestra se disuelve previamente en metanol.

10 Procedimiento 3: columna XDB-C18 5  $\mu\text{m}$ , 4,6x150 mm; temperatura 25°C; velocidad 1 ml/min.; eluyente: A: Agua (TFA al 0,05%), B: AcN; gradiente del 5% de B a 95:5 (A:B) en 7 min. y 4 min. 95:5 (A:B).

Procedimiento 4: columna Acquity UPLC® BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1x50 mm; temperatura 40°C; velocidad 0,5 ml/min.; eluyente: A =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM, B = ACN; gradiente: 90% de A 0,25 min, del 90 al 10% de A en 2,75 min., 10% de A 0,75 min., del 10 al 90% de A 0,01 min., 90% de A 1,24 min.

15 Procedimiento 5: SunFire C18 5  $\mu\text{m}$ , 2,1x50 mm, velocidad 0,3 ml/min; eluyente A: AcCN:MeOH (1:1), B: acetato de amonio 5 mM pH 7; gradiente 10:90 (A:B) 2 min, 10:90 (A:B) a 95:5 (A:B) in 2 min, 95:5 (A:B) 5 min. La muestra se disuelve previamente en metanol.

#### **Ejemplo 1: Ácido (E)-1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)bencil)-1H-indol-4-carboxílico**

20 (a) A una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (17 mg, 0,42 mmoles) en DMF seca (1 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (70 mg, 0,4 mmoles) en DMF (1 ml). Tras 30 min., se añadió gota a gota una disolución de (E)-2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluoroestiril)benceno (173 mg, 0,48 mmoles) en 1 ml de DMF.

25 Cuando el análisis de CCF mostró conversión total, se añadió hielo picado y se extrajo la disolución con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía en columna en gel de sílice dio (E)-1-(4-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (155 mg, rendimiento del 85%).

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,19 - 7,11 (3H, m), 7,09 (1H, dd), 7,06 - 6,97 (2H, m), 6,82 (1H, d), 3,99 (3H, s).

30 (b) En un tubo sellado, se pusieron el compuesto obtenido anteriormente (135 mg, 0,3 mmoles), THF (4 ml) y una disolución de LiOH (21 mg, 0,9 mmoles) en 1 ml de agua. Se agitó la mezcla a 80°C hasta que la CCF mostró que no quedaba material de partida. Entonces, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1 M. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x3). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron. Se eliminó el disolvente a vacío, y se cromatografió el residuo usando diclorometano:MeOH (9,5:0,5) como eluyente dando 110 mg (rendimiento del 84%) del compuesto del título (ejemplo 1) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,87 - 7,71 (4H, m), 7,63 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,38 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,21 (2H, dd), 7,05 (1H, dd), 6,66 (1H, d), 5,75 (2H, s).

CL-EM:  $t_R = 9,59$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$  (procedimiento 3).

Se prepararon los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo y el compuesto II especificado como materiales de partida.

40

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-(benciloxi)-4-bromo-2-(bromometil)benceno	1	3,32	436
3	ácido 1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-(benciloxi)-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,37	426
4	ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-fluorobenciloxi)benceno	1	3,34	454
5	ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-fluorobenciloxi)benceno	1	3,31	410
6	ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,58	478
7	ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)benceno	1	3,19	356
8	ácido 1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-(ciclopropilmetoxi)benceno	1	3,22	400
9	ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)benceno	1	3,53	488
10	ácido 1-(4-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-(bromometil)-2-((3,5-diclorobencil)oxi)benceno	1	3,43	358
11	ácido 1-(5-cloro-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)benceno	1	3,56	460
12	ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,53	444
13	ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,5,6-tetrafluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	3-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1,2,4,5-tetrafluorobenceno	1	3,38	464
14	ácido 1-(2-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-2-(bromometil)-4-clorobenceno	1	3,79	528
15	ácido 1-(5-cloro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2,4,5-trifluorobenceno	1	3,40	446
16	ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-2,4,5-trifluorobenceno	1	3,29	430

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
17	ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-bromo-4-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1-fluorobenceno	1	3,50	488
18	ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)benceno	1	3,47	462
19	ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,41	428
20	ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)benceno	1	3,56	462
21	ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2,3,4-trifluorobenceno	1	3,43	446
22	ácido 1-(5-bromo-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,3,4-trifluorobenceno	1	3,45	490
23	ácido 1-(5-cloro-2-(1-(2,4-difluorofenil)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(1-(2,4-difluorofenil)etoxi)benceno	1	3,50	442
24	ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-bromo-4-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-1-fluorobenceno	1	3,39	472
25	ácido 1-(5-bromo-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-bromo-4-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-1-fluorobenceno	1	2,94	532
26	ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)benceno	1	3,03	522
27	ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)benceno	1	2,96	488
28	ácido 1-(3-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-3-(bromometil)-5-clorobenceno	1	3,20	566
29	ácido 1-(5-cloro-2-((2,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,35	428
30	ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,52	440



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
31	ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,64	462
32	ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,23	412
33	ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,21	412
34	ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)benceno	1	3,34	430
35	ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((4-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,21	394
36	ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,43	446
37	ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-trifluorometil-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,40	462
38	ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,39	428
39	ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-trifluorometil-1-((2,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,42	462
40	ácido 1-(3-bromo-5-cloro-2-((2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-6-bromo-4-cloro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)benceno	1	2,94	506
41	ácido 1-(5-cloro-2-((3,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((3,5-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,77	428
42	ácido 1-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)etil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(1-bromoetil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	4,03	458
43	ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,36	428
44	ácido 1-(2-(benciloxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-(benciloxi)-2-(bromometil)-4-clorobenceno	1	3,32	392

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
45	ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,35	410
46	ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-2-fluorobenceno	1	3,58	488
47	ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)benceno	1	3,61	478
48	ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,54	444
49	ácido 1-(2-((3-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-1-((3-fluorobencil)oxi)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,41	444
50	ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2-fluorobenceno	1	3,64	522
51	ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2-fluorobenceno	1	3,45	462
52	ácido 1-(2-((2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-1-((2-fluorobencil)oxi)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,41	444
53	ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,26	412
54	ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,4-difluorobenceno	1	3,26	394
55	ácido 1-(5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-2-fluorobenceno	1	3,01	532
56	ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-2-fluorobenceno	1	2,86	472
57	ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	1	2,91	462
58	ácido 1-(2-((4-bromo-2,6-difluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico	5-bromo-2-((2-(bromometil)-4-clorofenoxi)metil)-1,3-difluorobenceno	1	2,98	506

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
59	ácido 1-(3,5-dicloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	1-(bromometil)-3,5-dicloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,12	478
60	ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-((4-bromo-2-(bromometil)fenoxi)metil)-5-cloro-1,3-difluorobenceno	1	2,98	506
61	ácido 1-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina	1	3,54	411
62	ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico	2-(bromometil)-1-((3,5-difluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,67	472
63	ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenetil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenetil)benceno	1	4,02	442

***Ejemplos de 64 a 78: Usando 1H-indol-5-carboxilato de metilo como material de partida***

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando 1H-indol-5-carboxilato de metilo como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
64	ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)encil	1	3,18	356
65	ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	1-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-2,4,5-trifluorobencil	1	3,28	430
66	ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-fluorobencil	1	3,40	428
67	ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)encil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)encil)oxi)encil	1	3,58	478
68	ácido 1-(2-(3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico	2-bromo-4-((2-(bromometil)-4-fluorofenoxi)metil)-1-fluorobencil	1	2,93	472
69	ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)encil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-((4-fluoro-2-(trifluorometil)encil)oxi)encil	1	3,02	522
70	ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)encil	1	2,99	488
71	ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)encil	1	3,33	430
72	ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)encil	1	3,43	446
73	ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)encil	1	2,80	428
74	ácido 1-(5-bromo-2-((2,4-difluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	4-bromo-2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)encil	1	3,40	472
75	ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)encil)-1H-indol-5-carboxílico	4-bromo-1-((2-(bromometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)-2-fluorobencil	1	3,62	522
76	ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil	1	3,51	444
77	ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indol-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-fluorobencil)oxi)encil	1	3,34	410

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
78	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de sodio	4-cloro-2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benzeno	1	3,79	428

***Ejemplos de 79 a 83: Usando (E)-3-(1H-indol-4-il)acrilato de etilo como material de partida***

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando (E)-3-(1H-indol-4-il)acrilato de metilo como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
79	ácido (E)-3-(1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)acrilico	1-(benciloxi)-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,45	452
80	ácido (E)-3-(1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrilico	4-bromo-2-(bromometil)-1-(ciclopropilmetoxi)benceno	1	3,34	426
81	ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrilico	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)benceno	1	3,29	382
82	ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrilico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,43	454
83	ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrilico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,56	470



***Ejemplos de 84 a 86: Usando 2-((1H-indol-4-il)oxi)acetato como material de partida***

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando 2-((1H-indol-4-il)oxi)acetato de metilo como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
84	ácido 2-((1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético	2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-(trifluorometil)benceno	1	3,54	508
85	ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)benceno	1	3,22	386
86	ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-fluorobenciloxi)benceno	1	3,34	484

**Ejemplo 87: Síntesis de ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-6-carboxílico**

Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 87) usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando 1H-indol-6-carboxilato de metilo y 1-(benciloxi)-4-bromo-2-(bromometil)benceno como materiales de partida.

CL-EM:  $t_R = 3,33$ ,  $[MH^+] = 438$

- 5 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología y 1H-indol-6-carboxilato de metilo y el compuesto II especificado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
88	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-6-carboxilato de sodio	4-cloro-2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,80	428

**Ejemplo 89: Síntesis de ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico**

Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 89) usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando 3-(1H-indol-4-il)propanoato de etilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno como materiales de partida.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,10 (7H, m), 6,97 (1H, dd), 6,90 (1H, d.), 6,84 (1H, d), 6,59 (1H, dd), 5,29 (2H, s), 5,12 (2H, s), 3,29 (2H, t), 2,85 (2H, t).

CL-EM:  $t_R = 9,28$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$  (procedimiento 3).

**Ejemplo 90: Síntesis de ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico**

- 10 Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 90) usando la misma metodología que en el Ejemplo 1 pero usando 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno como materiales de partida.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,35 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,56 (2H, t), 7,49 (1H, dd), 7,32 (2H, ddd), 7,21 (1H, d), 6,91 (1H, d), 6,82 (1H, d), 5,49 (2H, s), 5,20 (2H, s).

- 15 CL-EM:  $t_R = 9,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$  (procedimiento 3)

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología y ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico como material de partida de fórmula III y el compuesto II especificado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
91	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	4-cloro-2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,55	429

**Ejemplo 92: Síntesis de ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico**

A una suspensión de NaH al 60% (13 mg, 0,31 mmoles) en DMF seca (4 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (50 mg, 0,3 mmoles) en DMF (1 ml). Tras 30 min., se añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno (103 mg, 0,28 mmoles) en 1 ml de DMF y se mantuvo la mezcla a TA durante 16 h. Tras la evaporación del disolvente se cromatografió el residuo en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (de 9,5:0,5 a 9:1) dando el compuesto del título (ejemplo 92) como un sólido blanco (96 mg, rendimiento del 72%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,54 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,40 (2H, ddd), 7,31 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 5,44 (2H, s), 5,22 (2H, s).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 7,27; [M+H]<sup>+</sup> = 445 (procedimiento 3)

**Ejemplo 93: Síntesis de ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico**

(a) A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 mg, 0,31 mmoles) e indolin-4-carboxilato de metilo (53 mg, 0,3 mmoles) en DMF seca (1 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno (114 mg, 0,31 mmoles) en DMF (1 ml). Se agitó la reacción a TA durante la noche (el análisis de CCF mostró conversión completa) y entonces se vertió la disolución sobre hielo picado y se extrajo con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM dio 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (111 mg, rendimiento del 81%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,29 - 7,26 (2H, m), 7,21 (1H, dd), 7,14 - 7,09 (1H, m), 6,49 (1H, d), 5,09 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,49 - 3,42 (2H, m), 3,41 - 3,34 (2H, m).

(b) En un tubo sellado se pusieron 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxilato de metilo (85 mg, 0,19 mmoles), EtOH (1,5 ml), THF (0,5 ml) y una disolución de LiOH (13 mg, 0,55 mmoles) en 0,23 ml de agua. Se agitó la mezcla a 75°C durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla hasta TA y se acidificó con HCl 1 M hasta pH-2-3. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (x3). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. Se eliminó el disolvente a vacío y se cromatografió el producto bruto en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (98:2) dando 75 mg (rendimiento del 91%) del compuesto del título (ejemplo 93) como un sólido ligeramente amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,60 (1H, t), 7,50 (1H, dd), 7,36 - 7,28 (3H, m), 7,21 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,56 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,36 (2H, t), 3,22 (2H, t).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 2,98 min., [M+H]<sup>+</sup> = 446, (procedimiento 1).

**Ejemplo 94: Síntesis de ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico**

Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 94) siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 usando 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,63 (1H, t), 7,51 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,95 - 6,84 (2H, m), 6,39 - 6,28 (1H, m), 5,23 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,39 - 3,32 (2H, m), 2,97 (2H, t), 1,93 - 1,84 (2H, m).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 9,61, [M+H]<sup>+</sup> = 460 (procedimiento 3).

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo como material de partida de fórmula (III) y el compuesto II especificado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
95	ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,82	444

**Ejemplo 96: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

(a) Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento general descrito en Ejemplo 1, usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-

cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno como materiales de partida.

- 5 (b) A una disolución del compuesto obtenido anteriormente (640 mg, 1,40 mmoles) en EtOH, se le añadió una disolución de NaOH 2 M (1,75 ml, 3,5 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80°C hasta que la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se enfrió y se eliminó el EtOH a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua (x3) y salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 96) como un sólido blanco (540 mg, rendimiento del 83%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,72 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,58 - 7,50 (3H, m), 7,34 - 7,30 (2H, m), 7,20 (1H, d), 7,13 (1H, t), 6,98 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,39 (2H, s), 5,21 (2H, s).

- 10 CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,73; [M+H]<sup>+</sup> = 444 (procedimiento 1).

**Ejemplo 97: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 97) usando la misma metodología que en el ejemplo 96 pero usando ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico como material de partida.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMF-d<sub>7</sub>) δ 8,05 (1H, d), 7,92-7,86 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,54-7,30 (6H, m), 7,13 (1H, d.), 5,70 (2H, s), 5,46 (2H, s)

CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,95, [M+H]<sup>+</sup> = 428 (procedimiento 1).

**Ejemplos de 98 a 99: Usando 2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 96 pero usando 2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

20



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
98	7-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,56	446
99	7-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,47	430

**Ejemplo 100: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 100) usando la misma metodología que en el ejemplo 96 pero usando 7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno como materiales de partida.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,71 (1H, dd), 7,60 - 7,54 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,37 - 7,28 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,11 (1H, td), 7,06 (1H, t), 6,94 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 5,51 (2H, s), 5,19 (2H, s).

CL-EM:  $t_R = 3,85$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$  (procedimiento 1)

**Ejemplo 101: Síntesis de 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metoxibencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

- 10 Se añadió t-BuONa (32 mg, 0,33 mmoles) a una suspensión de ácido 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metoxibencil}-1H-indol-4-carboxílico (140 mg, 0,33 mmoles) en MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 h, se eliminó el disolvente de la disolución transparente, produciendo un sólido blanco que se trituró con Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se secó a vacío, produciendo 130 mg de 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metoxibencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio (rendimiento del 87%) (ejemplo 101).

CL-EM ESI- m/z: 422 [M-Na],  $t_R = 18,14$  (procedimiento 2)

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): 7,67-7,52 (m, 2H, ArH); 7,40-7,07 (m, 6H, ArH); 6,94 (dd, J= 8,0, 7,4 Hz, 1H, ArH); 6,79 (dd, J= 8,6, 3,2 Hz, 1H, ArH); 6,29 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 5,27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**Ejemplo 102: Síntesis de 1-[5-cloro-2-(ciclohexilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

- 20 Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 102) usando la misma metodología que en el ejemplo 101 pero usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclohexilmetoxi)benceno como materiales de partida.

CL-EM ESI- m/z: 396 [M-Na],  $t_R = 21,18$  (procedimiento 2)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): 7,57 (dd, J= 7,4, 1,0 Hz, 1H, ArH); 7,36-7,18 (m, 4H, ArH); 7,07-6,98 (m, 2H, ArH); 6,64 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 5,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,85 (d, J= 5,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,91-1,60 (m, 6H); 1,38-1,00 (m, 5H).

**Ejemplo 103: Síntesis de 1-[5-cloro-2-(ciclopentilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

- 25 Se obtuvo el compuesto del título (ejemplo 103) usando la misma metodología que en el ejemplo 15 pero usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopentilmetoxi)benceno como materiales de partida.

CL-EM ESI- m/z: 382 [M-Na],  $t_R = 20,40$  (procedimiento 2)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): 7,57 (d, J= 7,0 Hz, 1H, ArH); 7,39-7,17 (m, 4H, ArH); 7,10-6,90 (m, 2H, ArH); 6,67 (s a, 1H, ArH); 5,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,93 (d, J= 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,47-2,30 (m, 1H); 1,93-1,11 (m, 8H).

- 30 **Ejemplos 104 a 113: Usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 96 pero usando 1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
104	1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-propoxibenceno	4	1,78	328
105	1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopentiloxi)benceno	4	2,00	370
106	1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-propoxibenceno	4	1,84	344
107	1-(5-cloro-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	4-(2-(2-(bromometil)-4-clorofenoxi)etil)-tetrahidro-2H-pirano	1	3,44	414
108	1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-isobutoxibenceno	1	3,57	340*
109	1-(2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(bromometil)-2-isobutoxibenceno	2	18,65	324
110	1-[5-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetoxi)benceno	2	10,11	366
111	1-[5-cloro-2-(2-fluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoroetoxi)benceno	2	15,72	348
112	1-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno	2	16,07	384
113	1-[5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil]-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(neopentiloxi)benceno	2	20,00	372

\* m/z [M-H]<sup>-</sup> en lugar de m/z [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplos 114 a 115: Usando 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 96 pero usando 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo como material de partida de fórmula III y el compuesto II indicado.

5

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
114	4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-ciclobutoxibenceno	4	1,67	388
115	4-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)benceno	4	1,88	520

**Ejemplos 116 a 122: Usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo como material de partida**

Se prepararon los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 96 usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo y el compuesto II especificado como materiales de partida.

10

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
116	4-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)encil	4	1,72	394
117	4-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil	1	3,71	462
118	4-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)encil	1	3,60	446
119	4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-4-cloro-2-fluorobencil	1	3,64	428
120	4-(2-(benciloxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	1-(benciloxi)-2-(bromometil)encil	1	3,39	376
121	4-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-fluorobencil	1	3,57	445
122	4-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)encil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)encil	1	3,48	412

**Ejemplo 123: Síntesis de 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio**

5 a) A una suspensión de NaH al 60% (30 mg, 0,75 mmoles) en DMF seca (1 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 1H-indazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,68 mmoles) en DMF (2 ml). Tras 10 min. se añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-1-((2-clorobencil)oxi)-4-fluorobenceno (236 mg, 0,72 mmoles) en 1,5 ml de DMF. Tras 16 h a 0°C se añadió agua y se extrajo con EtAcO (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando un sistema Combiflash con una columna en fase normal RediSep Fr Gold y usando ciclohexano/EtAcO como disolvente. Se obtuvo el compuesto 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo como un sólido ligeramente marrón (144 mg, rendimiento del 50%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,05 (s, 2H).

15 b) A una suspensión de 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,28 mmoles) en EtOH (3 ml) y THF (0,3 ml) se le añadió una disolución de NaOH (34 mg, 0,85 mmoles) en H<sub>2</sub>O (0,3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se enfrió y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,44; [M+H]<sup>+</sup> = 411 (Procedimiento 1)

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,22 (m, 3H), 7,02 (dtd, J = 17,1, 8,9, 3,9 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,22 (s, 2H).

**Ejemplos 124 a 138: Usando 1H-indazol-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 123 pero usando el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
124	1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benzeno	1	3,65	445
125	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzeno	1	3,21	377
126	1-(5-cloro-2-(2-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-fluorobencil)oxi)benzeno	1	3,43	411
127	1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2-clorobencil)oxi)-4-metilbenzeno	1	3,56	407
128	1-(5-fluoro-2-(2-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((2-fluorobencil)oxi)benzeno	1	3,33	395
129	1-(2-(2-fluorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2-fluorobencil)oxi)-4-metilbenzeno	1	3,43	391
130	1-(5-cloro-2-(2-clorobencil)oxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2-clorobencil)oxi)benzeno	1	3,54	427
131	1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benzeno	1	3,30	377
132	1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	f 2-(bromometil)-4-cloro-1-propoxibenceno	4	1,70	345
133	1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclopentiloxi)benzeno	4	1,79	371
134	1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-isobutoxibenceno	4	1,74	343
135	1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-propoxibenceno	4	1,60	329
136	1-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobencil)oxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	4-bromo-2-(bromometil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benzeno	4	1,95	491
137	1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-ciclobutoxibenceno	4	1,76	357
138	1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)encil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(neopentiloxi)benzeno	4	1,94	373

**Ejemplo 139: Usando 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 123 pero usando 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carboxilato de metilo como material de partida y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
139	1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,65	445

5 **Ejemplo 140: Usando 7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de etilo como material de partida**

Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 123 pero usando 7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de etilo como material de partida y el compuesto II indicado.



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M-H]
140	1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,4-difluorobenceno	1	3,65	410

**Ejemplo 141. Síntesis de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

5 a) A una suspensión de 41,3 mg (1,0 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral en 3 ml de DMF bajo argón y enfriada a 0°C se le añadieron 200 mg (0,98 mmoles) de 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como una disolución en 3 ml de DMF. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 15 minutos. Entonces, se añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno en 4 ml de DMF. Se agitó la reacción a 0°C durante 1,5 h. Se extinguió con agua, se extrajo con EtAcO y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de ciclohexano/EtAcO. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (450 mg, 94%) como un sólido blanco.

15 b) A una suspensión del correspondiente aldehído (195 mg) en etanol (0,2 M), se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,2 eq, 21 mg) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió 1 mL de THF para conseguir una disolución completa. Después de 30 minutos, la TLC mostró que no había más material de partida. Se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El sólido blanquecino en bruto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso de reacción.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 – 7,06 (m, 6H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

20 c) A una suspensión de 440 mg (0,9 mmoles) de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo en 18 ml de etanol absoluto se le añadieron 1,12 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 M. Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 1 h. Entonces se añadió agua y se extrajo con EtAcO. Tras evaporar el disolvente se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio (385 mg, 86%).

LC-MS: t<sub>R</sub> = 3,71; [M-H]<sup>-</sup> = 472 (Procedimiento 1)

**25 Ejemplos 142 a 151: Usando 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 141 usando 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H]
142	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,57	456
143	1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,20	422
144	1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-4-cloro-2-fluorobenceno	1	3,53	438
145	1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,21	440
146	1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,53	456
147	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	1	3,25	404
148	1-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-ciclobutoxibenceno	1	3,30	368
149	1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-((4-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,40	422
150	1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,50	438
151	1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	1	3,36	404

**Ejemplos 152 a 153: Usando 3-formil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 141 pero usando 3-formil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de metilo como material de partida y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
152	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,45	459
153	1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,57	475

**Ejemplo 154: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

5 a) A una suspensión de 310 mg (0,9 mmoles) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en 2 ml de tolueno bajo argón a -0°C se le añadió NaHMDS 0,6 M en tolueno (1,2 ml, 0,72 mmoles) a través de una jeringuilla. Tras agitar a 0°C durante 20 min., se añadió 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metil como una disolución en 5 ml de tolueno y 3,5 ml de DCM. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extinguió con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo con EtAcO y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas de ciclohexano/EtAcO. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-metoxivinil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (230 mg, 99%).

15 b) A una disolución de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-metoxivinil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (230 mg, 0,45 mmoles) en 9 ml de acetona se le añadió HCl 1 M ((2,1 ml, 2,1 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 1 hora. Entonces, se añadió agua y se extrajo con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-oxoetyl)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (190 mg, 85%).

20 c) A una disolución de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-oxoetyl)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (190 mg, 0,38 mmoles) en 7,5 ml de THF se le añadió NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,46 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla con EtAcO, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidrooxepino[5,4,3-cd]indol-6(1H)-ona (120 mg, 65%).

25 d) A una suspensión de 70 mg (0,15 mmoles) de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidrooxepino[5,4,3-cd]indol-6(1H)-ona en 3 ml de etanol absoluto se le añadieron 0,18 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 M. Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 1 h. Entonces se añadió agua y se extrajo con EtAcO, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-4-carboxilato de sodio como un sólido amarillo (63 mg, 83%).

$t_R = 3,61 \text{ min.}; m/x (M+H)^+ 488$

**Ejemplos 155 a 160: Usando 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida**

30 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 141 etapa a usando 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida y el compuesto II indicado en la tabla a continuación, seguido por el uso de la misma metodología que en el ejemplo 154.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
155	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-(2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1	3,51	472
156	1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1	3,38	386
157	1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1	3,48	402
158	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1	3,09	420
159	1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(2-(2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1	3,40	456
160	1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo	1		

**Ejemplo 161: Síntesis de (E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

5 a) A una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (19 mg, 0,46 mmoles) en 2 ml de DMF bajo argón y enfriada a 0°C se le añadió (E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,44 mmoles) como una disolución en 2 ml de DMF. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 15 minutos. Entonces, se añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno (176 mg, 0,48 mmoles) en 2 ml de DMF. Se agitó la reacción a 0°C durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua, se extrajo con EtAcO y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de ciclohexano/EtAcO produciendo (E)-1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (230 mg, 94%).

15 b) A una suspensión de (E)-1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,27 mmoles) en 4 ml de EtOH absoluto se le añadieron 0,28 ml (0,56 mmoles) de una disolución acuosa de NaOH 2 M. Se calentó la mezcla a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Apareció un sólido blanco. Se filtró y se lavó con agua fría. Se obtuvo el compuesto del título (143 mg, 93%).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,28; [M+H]<sup>+</sup> = 514 (Procedimiento 1)

**Ejemplo 162: Usando (E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo como material de partida.**

20 Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 161 con (E)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo pero usando el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
162	(E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,16	498

**Ejemplo 163: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxilato de sodio**

25 a) A una suspensión de NaH al 60% (19 mg, 0,47 mmoles) en DMF seca (1 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo (67 mg, 0,45 mmoles) en DMF (1 ml). Tras 10 min., se añadió gota a gota una disolución de 2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno (162 mg, 0,47 mmoles) en 1 ml de DMF. Tras 16 h a 0°C, se añadió agua y se extrajo con EtAcO (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (95:5) dio el compuesto deseado como un sólido ligeramente marrón (159 mg, rendimiento del 87%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,04 (s, 2H).

35 b) A una suspensión de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo (148 mg, 0,36 mmoles) en EtOH (3 ml) se le añadió una disolución de NaOH (144 mg, 3,61 mmoles) en H<sub>2</sub>O (0,75 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 90°C durante la noche. Se enfrió y se acidificó la mezcla con HCl 1 M. Se añadieron agua y EtAcO y se extrajo la fase acuosa con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH (9,5-0,5 a 9-1). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (90 mg, rendimiento del 58%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,17 (s, 2H).

45 c) Se añadió t-BuONa (19 mg, 0,2 mmoles) a una suspensión de ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxílico (87 mg, 0,2 mmoles) en MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 h, se eliminó el disolvente de la disolución transparente, produciendo un sólido ligeramente amarillo que se trituró con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío, proporcionando 81,5 mg de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxilato de sodio (rendimiento del 89%).



<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,21 (s, 2H).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,37 [M+H]<sup>+</sup> = 429 (procedimiento 1).

**Ejemplo 164: Usando 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo como material de partida.**

- 5 Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 163, pero partiendo de 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo y el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
164	1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,45	445

**Ejemplo 165: síntesis de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxilato de sodio**

- 10 a) A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 mg, 1,27 mmoles) e indolin-4-carboxilato de metilo (215 mg, 1,21 mmoles) en DMF seca (3 ml) a 0°C se le añadió 2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno (443 mg, 1,27 mmoles) en DMF (3 ml). Se agitó la reacción a TA durante la noche y entonces se vertió la disolución sobre hielo triturado y se extrajo con EtAcO (x2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtAcO dio el compuesto deseado como un sólido blanco. (430 mg, rendimiento del 80%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 15,4, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H).

- 20 b) A una disolución de 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxilato de metilo (400 mg, 0,9 mmoles) en EtOH (8 ml) se le añadió una disolución de NaOH (108 mg, 2,7 mmoles) en H<sub>2</sub>O (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se enfrió y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con EtAcO (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. (380 mg, rendimiento del 93%).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 3,79 [M+H]<sup>+</sup> = 430 (procedimiento 1).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,63 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 4H).

**Ejemplos 166 a 171: Usando indolin-4-carboxilato de metilo como material de partida**

- 30 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 165 pero usando el compuesto II indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
166	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	1	3,45	378
167	1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,92	446

168	1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-1-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-fluorobenceno	1	3,72	430
169	1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-isobutoxibenceno	1	3,70	360
170	1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-fluoro-1-isobutoxibenceno	1	3,56	344
171	1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)indolin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-ciclobutoxibenceno	1	3,64	358

**Ejemplos 172 a 182: Usando 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 165 pero usando 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo como material de partida y el compuesto II indicado. En la preparación de los compuestos 175 a 182, se añadió 1 equivalente de KI a la mezcla de reacción en la etapa a)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
172	1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-2,4-difluorobenceno	1	3,62	410
173	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,73	444
174	1-(5-cloro-2-(ciclobutilmetoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutilmetoxi)benceno	4	2,10	386
175	1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-isobutoxibenceno	2	19,06	374
176	1-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(1,2-dimetilpropoxi)benceno	2	19,52	388
177	1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	2	17,09	392
178	1-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutiloxi)benceno	2	18,36	372
179	1-[5-cloro-2-((2-metilprop-2-enil)oxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-[[2-metilprop-2-enil]oxi]benceno	2	18,02	372
180	1-[5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(3-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	2	17,46	392
181	1-[5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoropropoxi)benceno	2	16,25	378
182	1-(5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]benceno	2	17,02	390

**Ejemplo 183: Síntesis de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonato de sodio**

5 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (176 mg, 1,28 mmoles) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonato de sodio (100 mg, 0,43 mmoles) en DMF seca (4 ml) a TA se le añadió 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno (186 mg, 0,51 mmoles). Se agitó la reacción a TA durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la disolución con EtAcO (x3). Se concentraron los extractos orgánicos combinados. La cromatografía en columna en columna C18 eluyendo con AcN:agua (del 2% de AcN al 95% en 10 min.) dio el compuesto deseado como un sólido ligeramente marrón.

CL-EM:  $t_R = 3,95$   $[M+H]^+ = 496$  (procedimiento 1).

10  $^1H$ -RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,53 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,01 (q, J = 8,7, 5,9 Hz, 2H).

**Ejemplos 184 a 185: Usando 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonato de sodio como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 183 pero usando el compuesto II indicado.

15

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
184	1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfonato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,81	480
185	1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfonato de sodio	1-((2-(bromometil)fenoxi)metil)-4-cloro-2-fluorobenceno	1	3,85	462

**Ejemplos 186 a 187: Usando N-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en the Ejemplo 183 pero usando N-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida y el compuesto II indicado como materiales de partida.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
186	N-((1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida	2-(bromometil)-4-cloro-1-((2,4-difluorobencil)oxi)benceno	1	3,76	521
187	N-((1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida	2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno	1	3,92	537

**Ejemplo 188: síntesis de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio**

5 a) A una disolución de 3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (76 mg, 0,4 mmoles) en 4,5 ml de DMF a 0°C se le añadieron NaH al 60% en aceite mineral (16 mg, 0,4 mmoles) y 2-(bromometil)-4-cloro-1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)benceno (135 mg, 0,4 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces, se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtAcO (x3) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de ciclohexano/EtAcO de 9:1 a 6:4. Se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (76 mg, 42%).

15 b) A una disolución de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (76 mg, 0,2 mmoles) en 3 ml de THF enfriada a 0°C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (12 mg, 0,3 mmoles). Tras 1 h se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con EtAcO. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente se añadió 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 79%).

20 c) A una disolución de 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,1 mmoles) en EtOH absoluto (2,5 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 2 M (0,15 ml, 0,3 mmoles). Se agitó la mezcla a 80°C durante 1 h, entonces, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con EtAcO y se lavaron las fases orgánicas con agua y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras eliminar el disolvente se obtuvo 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio (42 mg, 69%).  $t_R = 3,60$  min.,  $m/z (M+H)^+ = 475$ .

**Ejemplo 189: Síntesis de 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio**

25 Se sintetizó este compuesto usando la misma metodología que el compuesto 188 usando 2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-(2-metilpropil)oxi)benceno.  $t_R = 3,23$  min.,  $m/z (M+H)^+ = 407$ .

**Ejemplo 190: Síntesis de 1-(5-cloro-2-(propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio**

30 a) A una suspensión de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (172 mg, 0,75 mmoles) en THF seco (5 ml), se le añadió gota a gota una disolución de 5-cloro-2-propoxibenzaldehído (150 mg, 0,75 mmoles) en THF (3 ml) y AcOH (2 gotas). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A 0°C, se añadió en porciones NaBH(AcO)<sub>3</sub> y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtAcO tres veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo bruto sobre un sistema ultrarrápido de gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexanos/EtAcO de polaridad creciente como eluyente produciendo 94 mg del producto deseado (rendimiento del 33,3%).

35 CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 3,43$  min.;  $m/z = 374 (MH^+)$ .

b) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 1,89 [M+H]^+ = 360$  (Procedimiento 4)

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,32-7,25 (m, 1H, ArH); 7,11-6,98 (m, 2H, ArH); 6,75 (t, J= 7,7 Hz, 1H, ArH); 6,54 (d, J= 6,5 Hz, 1H, ArH); 6,07 (d, J= 7,3 Hz, 1H, ArH); 4,39 (s, 2H); 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 3,42-3,29 (m, 2H); 2,95 (t, J= 6,2 Hz, 2H); 1,97-1,87 (m, 2H); 1,86-1,75 (m, 2H); 1,07 (t, J= 7,3, 3H).

**Ejemplos 191 a 193: Usando clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo como material de partida**

45 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 190 pero usando el correspondiente aldehído especificado como materiales de partida.



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
191	1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)encil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	5-cloro-2-(ciclopentiloxi)benzaldehído	4	2,03	385
192	1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbenzaldehído	4	2,14	440
193	1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)encil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio	5-cloro-2-(neopentiloxi)benzaldehído	4	2,13	388

***Ejemplos 194 a 199: Usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo como material de partida***

Se prepararon los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 190 usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo y el correspondiente aldehído especificado como materiales de partida.

5

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
194	4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbenzaldehído	4	2,03	442
195	4-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	5-fluoro-2-isobutoxibenzaldehído	4	1,79	360
196	4-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	5-cloro-2-isobutoxibenzaldehído	4	1,86	376
197	4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	5-cloro-2-ciclobutoxibenzaldehído	4	1,83	374
198	4-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído	4	1,79	374
199	4-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio	5-cloro-2-(neopentiloxi)benzaldehído	4	2,01	390

**Ejemplo 200: Síntesis de 1-(5-cloro-2-(3-metoxipropoxi)bencil)indolin-4-carboxilato de sodio**

5 a) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 190 (etapa a), pero partiendo de indolin-4-carboxilato de metilo en lugar de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído en lugar de 5-cloro-2-propoxibenzaldehído, se obtuvo 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (rendimiento del 83%)

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 2,58$  min.;  $m/z = 318$  ( $MH^+$ ).

10 b) A una disolución del compuesto obtenido en la sección anterior (250 mg, 0,78 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadieron carbonato de potasio (217 mg, 1,57 mmoles) y 1-bromo-3-metoxipropano (181 mg, 1,18 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción añadiendo EtAcO y disolución acuosa de  $NH_4Cl$  saturada (15 ml) y se extrajo con EtAcO (3x15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo bruto en un sistema ultrarrápido de gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexanos/EtAcO de polaridad creciente como eluyente, produciendo el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 3,09$  [ $M+H$ ] $^+ = 390$

15 c) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 1,72$  [ $M+H$ ] $^+ = 376$

20  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,31-7,23 (m, 2H, ArH); 7,1-6,99 (m, 2H, ArH); 6,87 (t,  $J = 7,68$  Hz, 1H, ArH); 6,36 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH); 4,17 (s, 2H); 4,05 (t,  $J = 6,15$  Hz, 2H); 3,47 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 3,4-3,31 (m, 2H); 3,26-3,22 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,01-1,88 (m, 2H).

**Ejemplos 201 a 206: Usando indolin-4-carboxilato de metilo como material de partida**

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 200, pero usando en cada caso los correspondientes materiales de partida:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
201	1-(5-cloro-2-(2-metoxietoxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	1-bromo-2-metoxietano	4	1,59	362
202	1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	(bromometil)ciclopropano	4	1,91	358
203	1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	1-yodo-2,2-dimetilpropano	4	2,19	374
204	1-(5-cloro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	trifluorometanosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo	4	1,68	388
205	1-(5-cloro-2-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	trifluorometanosulfonato de (3-etiloxetan-3-il)metilo	4	1,80	402
206	(S)-1-(5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)encil)indolin-4-carboxilato de sodio	(S)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol	4	1,61	376

**Ejemplo 207: 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

- 5 a) A una suspensión de ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico, obtenida como en el ejemplo 141 pero extrayendo con EOAc a pH=2, (855 mg, 1,8 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C, se le añadieron NaH al 55% (236 mg, 5,41 mmoles) y MeI (0,45 ml, 7,21 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad. Se enfrió hasta 0°C, se añadió disolución de HCl acuosa 2 M hasta pH = 2 y se extrajo 3 veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad. Se lavó sucesivamente el residuo bruto con EtAcO y DCM. Se obtuvieron 236 mg (rendimiento del 25,8%) del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 2,05 [M+H]<sup>+</sup> = 486

- 10 b) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).

CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 2,05 [M+H]<sup>+</sup> = 486

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72-7,55 (m, 2H, ArH); 7,47-7,11 (m, 6H, ArH); 7,04-6,89 (m, 1H, ArH); 6,85-6,74 (m, 1H, ArH); 5,4-5,22 (m, 4H); 4,88-4,78 (m, 2H); 3,31 (s, 3H).

15 **Ejemplo 208: Síntesis de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxilato de sodio**

- 20 a) A una suspensión de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo, obtenida en el ejemplo 48 sección a, (785 mg, 1,7 mmoles) en DCM (15 ml), se le añadió N-clorosuccinimida (240 mg, 1,79 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo espumoso resultante en ácido acético (7 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C. Se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% (197 mg, 1,71 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo, se basificó hasta pH=11 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtAcO (x3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad. Se cromatografió el residuo bruto sobre un sistema ultrarrápido de gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexanos/EtAcO de polaridad creciente como eluyente. Apareció un sólido blanco abundante durante la recogida de la fracción que se filtró y se lavó con y dietil éter produciendo 230 mg (rendimiento del 28,31%) del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 2,99 [M+H]<sup>+</sup> = 474

- b) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 93%).

- 30 CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 1,94 [M+H]<sup>+</sup> = 460

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77-7,49 (m, 3H, ArH); 7,46-7,25 (m, 3H, ArH); 7,16-7,01 (m, 2H, ArH); 6,64 (d, J=7,6 Hz, 1H, ArH); 5,31 (s, 2H); 4,84 (s, 2H); 3,89 (s, 2H).

**Ejemplo 209: Síntesis de 1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-ciclopropilbencil)-1H-indazol-4-carboxilato de sodio**

- 35 a) A una suspensión de 1-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, obtenida en el ejemplo 136, sección a, (197 mg, 0,39 mmoles) en THF (15 ml), se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (166 mg, 0,78 mmoles), X-Phos (37 mg, 0,078 mmoles), Pd(AcO)<sub>2</sub> (8,8 mg, 0,04 mmoles) y ácido ciclopropilborónico (40 mg, 0,47 mmoles). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la reacción bruta a través de un tapón de Celite®, y se evaporó hasta sequedad. Se diluyó el producto bruto con disolución acuosa de NaCl saturada (10 ml) y se extrajo con EtAcO (3x15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo bruto en un sistema ultrarrápido de gel de sílice (SP1 Biotage) usando mezclas de EtAcO/hexanos de polaridad creciente como eluyente produciendo 70 mg (rendimiento del 38,5%) del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 3,24 [M+H]<sup>+</sup> = 465

- 45 b) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 8,65%).

CL-EM (procedimiento 4): t<sub>R</sub> = 2,02 [M+H]<sup>+</sup> = 449

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (d, J= 7 Hz, 1H, ArH); 7,49 (d, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,22-6,99 (m, 3H, ArH); 6,94-6,8 (m, 3H, ArH); 6,7-6,65 (m, 1H, ArH); 5,48 (s, 2H); 4,94 (s, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,34-1,06 (m, 4H).

50 **Ejemplo 210: Síntesis de (S)-1-(5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxilato de sodio**

a) A una suspensión de (S)-1-(5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxilato de metilo, obtenida como en el ejemplo 206 (360 mg, 0,9 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C, se le añadieron NaH al 55% (55 mg, 1,38 mmoles) y Mel (0,07 ml, 1,1 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad. Se enfrió hasta 0°C, se añadió disolución de HCl acuosa 2 M hasta pH = 2 y se extrajo 3 veces con EtAcO. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en fase inversa. Se obtuvieron 24 mg (rendimiento del 7%) de ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxílico.

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 1,89$  [M+H]<sup>+</sup> = 390

b) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 97%).

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 1,89$  [M+H]<sup>+</sup> = 390

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,3-7,22 (m, 2H, ArH); 7,1-6,98 (m, 2H, ArH); 6,87 (t, J= 7,65 Hz, 1H, ArH); 6,36 (d, J= 7,5 Hz, 1H, ArH); 3,98-3,84 (m, 2H); 3,47-3,24 (m, 6H); 3,21 (s, 3H); 2,24-1,99 (m, 1H); 0,99 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 211. Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

a) Se agitó una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,63 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,13 g, 0,95 mmoles) y 1-(bromometil)-4-cloro-2-etilbenceno (0,18 g, 0,76 mmoles) en DMF (8 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10%/hexanos), produciendo 0,20 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de metilo [Fr= 0,50 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 68%].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,89 (d, J= 6,6 Hz, 1H, ArH); 7,40 (d, J= 8,3 Hz, 1H, ArH); 7,28-7,09 (m, 7H, ArH); 6,89 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,74 (d, J= 2,4 Hz, 1H, ArH); 5,28 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 2,63 (q, J= 7,5 Hz, 2H); 1,22 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

b) Se añadió NaOH (disolución acuosa al 10%, 0,3 ml) a una disolución de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,41 mmoles) en EtOH (10 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. Tras la eliminación de los productos volátiles mediante evaporación rotatoria, se disolvió el residuo resultante en DCM (20 ml), se acidificó con HCl (disolución acuosa al 10%, 5 ml), y se lavó con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5→75%/hexanos), produciendo 0,12 g de ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico, sólido blanco, rendimiento del 65%.

CL-EM ESI+ m/z: 454 (M+1, 93%) (procedimiento 5).

c) Se añadió t-BuONa (25 mg, 0,26 mmoles) a una suspensión de ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico (117 mg, 0,26 mmoles) en MeOH (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se eliminó el disolvente de la disolución transparente, produciendo un sólido amarillo pálido que se trituró con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y se secó a vacío, produciendo 90 mg de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio, sólido blanco, rendimiento del 74%.

CL-EM ESI+ m/z: 454 (M+2-Na, 92%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 7,56-7,46 (m, 2H, ArH); 7,39-7,15 (m, 7H, ArH); 6,94 (t, J= 7,7 Hz, 1H, ArH); 6,61 (s a, 1H, ArH); 5,32 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,72 (q, J= 7,3 Hz, 2H); 1,20 (t, J= 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 212: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de sodio**

a) Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (0,78 ml, 15,94 mmoles) a una suspensión de 2-fluoro-4-yodonicotinaldehído (2,00 g, 7,97 mmoles) en 2-propanol (20 ml) y se calentó a 60°C. Tras 2 h, se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo en EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10→40%/hexanos), produciendo 1,62 g de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, [Fr= 0,30 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 82%].

CL-EM ESI+ m/z: 246 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 12,45 (s a, 1H); 8,23 (d, J= 5,0 Hz, 1H, ArH); 7,98 (s, 1H, ArH); 7,61 (d, J= 5,0 Hz, 1H, ArH).

b) Siguiendo el procedimiento general descrito en ejemplo 1, sección a, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-

fluorobencil)oxi]bencil]-4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en un rendimiento del 31% (sólido blanco) tras 3 h, usando 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,17 g, 0,69 mmoles), NaH (33 mg, 0,82 mmoles) y 2-(bromometil)-4-cloro-1-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benceno (0,30 g, 0,83 mmoles) como materiales de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 528 (M+1, 87%) (procedimiento 5).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,05 (d, J= 4,6 Hz, 1H, ArH); 7,90 (s, 1H, ArH); 7,53 (d, J= 4,6 Hz, 1H, ArH); 7,36-7,05 (m, 4H, ArH); 6,94 (d, J= 2,4 Hz, 1H, ArH); 6,86 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 5,69 (s, 2H); 5,04 (s, 2H).

- c) Se purgó meticulosamente una suspensión de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,30 g, 0,56 mmoles), dppf (31 mg, 0,06 mmoles) y TEA (0,16 ml, 1,13 mmoles) en EtOH (8 ml) con argón; se añadió  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (13 mg, 0,06 mmoles) y se purgó la mezcla de nuevo con monóxido de carbono. Se calentó la reacción a reflujo bajo presión con monóxido de carbono (balón) durante 3 h. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5→10%/hexanos), produciendo 105 mg de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo [ $\text{Fr} = 0,60$  (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 40%].

CL-EM ESI+ m/z: 474 (M+1, 73%) (procedimiento 5).

- 15 d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico en un rendimiento del 58% (sólido rosa pálido), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,37 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 446 (M+1, 96%) (procedimiento 5).

- 20 e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de sodio en un rendimiento del 95% (sólido marrón pálido), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (96 mg, 0,22 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 446 (M+2-Na, 98%) (procedimiento 2).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,50 (s, 1H, ArH); 8,45 (d, J= 5,0 Hz, 1H, ArH); 7,58 (d, J= 5,0 Hz, 1H, ArH); 7,37-7,11 (m, 4H, ArH); 7,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,87 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 5,70 (s, 2H); 5,07 (s, 2H).

#### **Ejemplos 213 a 214: Usando 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como material de partida**

Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 212 pero usando el compuesto II indicado.

30

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	$t_R$ (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
213	Ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benceno	2	14,43	378
214	1-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2-(bromometil)-4-cloro-1-(ciclobutiloxi)benceno	2	15,09	358

#### **Ejemplo 215: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de sodio**

- 35 a) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 212, sección c, se obtuvo 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo en un rendimiento del 61% (sólido naranja pálido) tras 4 h, usando trifluorometanosulfonato de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-ilo (66 mg, 0,22 mmoles) como material de partida. Se obtuvo este último a partir de la 5-hidroxi-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-ona conocida en condiciones convencionales.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,36 (s a, 1H, NH); 7,59 (d, J= 7,7 Hz, 1H, ArH); 7,23 (t, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 6,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 4,36 (q, J= 7,1 Hz, 2H); 3,43-3,35 (m, 2H); 2,65-2,56 (m, 2H); 1,40 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

- 40 b) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1, sección a, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-



fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo participando de una mezcla no caracterizada, usando 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,54 mmoles), NaH (37 mg, 0,93 mmoles) y 2-(bromometil)-4-cloro-1-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benceno (0,34 g, 1,01 mmoles) como materiales de partida.

- 5 c) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico en un rendimiento del 26% (sólido blanco), usando la mezcla obtenida en la etapa anterior como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 474 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

- 10 d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de sodio en un rendimiento del 85% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico (62 mg, 0,13 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 474 (M+2-Na, 98%) (procedimiento 2).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,58 (t, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,33-7,02 (m, 6H, ArH); 6,88 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,73 (d, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 5,22 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 3,22-3,10 (m, 2H); 2,75-2,65 (m, 2H).

**Ejemplo 216: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio**

- 20 a) Se añadió LDA recién preparada (1,44 mmoles) a una disolución de 2-fluoro-3-yodopiridina (0,32 g, 1,44 mmoles) en THF (12 ml) enfriada a -78°C. Tras 1,5 h, se transfirió una disolución de 2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina (0,70 g, 1,72 mmoles) en 8 ml de THF a través de una cánula a la disolución aniónica, dejando alcanzar temperatura ambiente (durante la noche). La CCF mostró una mancha polar intensa correspondiendo al producto intermedio de ácido sulfámico. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo resultante en 1,4-dioxano (6 ml) y se trató con 1,0 ml de HCl (4 M en 1,4-dioxano), agitando a temperatura ambiente. Tras 16 h, se enfrió la reacción hasta 0°C y se basificó lentamente con NaOH (disolución acuosa al 10%, 5 ml). Se vertió la mezcla sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10-30%/hexanos), produciendo 0,51 g de N-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etil]amina [Fr= 0,70 (MeOH al 10%/DCM), aceite incoloro, rendimiento del 64%].

CL-EM ESI+ m/z: 549 (M+1, 90%) (procedimiento 5).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,68 (d, J= 5,1 Hz, 1H, ArH); 7,58 (d, J= 5,1 Hz, 1H, ArH); 7,43-7,11 (m, 5H, ArH); 6,83 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 5,07 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,01-2,74 (m, 4H).

- 35 b) Se calentó una mezcla de N-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etil]amina (0,51 g, 0,92 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,10 mmoles) en DMF (10 ml) a 100°C durante 4 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10-20%/hexanos), produciendo 0,34 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [Fr= 0,65 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 69%].

CL-EM ESI+ m/z: 529 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,47-7,37 (m, 2H, ArH); 7,28-7,07 (m, 4H, ArH); 6,86 (d, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 6,76 (d, J= 5,4 Hz, 1H, ArH); 5,05 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 3,46 (t, J= 8,4 Hz, 2H); 2,91 (t, J= 8,4 Hz, 2H).

- 45 c) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 212, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de etilo en un rendimiento del 71% (sólido amarillo pálido) tras 7 h, usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0,33 g, 0,61 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 475 (M+1, 97%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,90 (d, J= 5,8 Hz, 1H, ArH); 7,41 (t, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 7,27-7,07 (m, 4H, ArH); 6,92-6,84 (m, 2H, ArH); 5,06 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,35 (q, J= 7,2 Hz, 2H); 3,55-3,28 (m, 4H); 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

- 50 d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxílico en un rendimiento del 96% (sólido blanco), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,42 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI- m/z: 445 (M-1, 92%) (procedimiento 5).

- 5 e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio en un rendimiento del 90% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico (0,18 g, 0,40 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 447 (M+2-Na, 97%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,64 (d, J= 6,1 Hz, 1H, ArH); 7,49 (t, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 7,28-7,03 (m, 5H, ArH); 6,79 (d, J= 5,4 Hz, 1H, ArH); 5,14 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 3,48-3,21 (m, 4H).

**Ejemplos 217 a 222: Usando materiales de partida diferentes**

- 10 Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 216 pero usando el correspondiente material de partida tal como se indica.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
217	1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	16,59	431
218	1-{5-cloro-2-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	17,34	429
219	1-{5-cloro-2-[(2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	16,61	413
220	1-{5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	16,03	413
221	1-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	14,81	379
222	1-{5-cloro-2-isobutoxibencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxilato de sodio	2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-isobutoxibencil}-1,2,3-oxatiazolidina	2	16,47	361

**Ejemplo 223: Síntesis de sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

a) Se purgó meticulosamente una disolución de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,14 g, 0,26 mmoles) y Zn(CN)<sub>2</sub> (37 mg, 0,31 mmoles) en DMF (4 ml) con argón; se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mg, 0,01 mmoles) y se purgó la mezcla de nuevo y se calentó a 90°C. Tras 16 h, se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10→15%/hexanos), produciendo 0,10 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo [Fr= 0,35 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido amarillo pálido, rendimiento del 90%].

CL-EM ESI+ m/z: 428 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

b) Se añadió TMSN<sub>3</sub> (91  $\mu$ l, 0,69 mmoles) a una suspensión de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (100 mg, 0,23 mmoles) y Bu<sub>2</sub>SnO (17 mg, 0,07 mmoles) en tolueno y se calentó a 120°C en un tubo sellado. Apareció un sólido blanco abundante durante la reacción. Tras 22 h, se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, y se eliminó el tolueno mediante evaporación rotatoria; se disolvió el residuo sólido en Me-THF (30 ml) y se lavó con agua (10 ml) y HCl (disolución acuosa al 10%, 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3→10%/DCM), produciendo 40 mg de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Fr= 0,25 (MeOH al 10%/DCM), sólido amarillo pálido, rendimiento del 37%].

CL-EM ESI+ m/z: 471 (M+1, 83%) (procedimiento 5).

c) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en un rendimiento del 71% (sólido amarillo pálido), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (40 mg, 0,085 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 471 (M+2-Na, 98%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): (diluido) 7,78-7,45 (m, 3H, ArH); 7,38-7,07 (m, 5H, ArH); 5,20 (s, 2H); 4,49 (s, 2H). Las señales de CH<sub>2</sub> están bajo el pico de agua.

**Ejemplo 224: Síntesis de 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxilato de sodio**

a) Se añadió LDA recién preparada (8,97 mmoles) a una disolución de 2-fluoro-3-yodopiridina (2,00 g, 8,97 mmoles) en THF (15 ml) enfriada a -78°C. Tras 1 h, se añadió 1-cloro-3-yodopropano (0,96 ml, 8,97 mmoles) a la disolución aniónica, dejando alcanzar temperatura ambiente (durante la noche). Se redujo el volumen de reacción hasta aproximadamente 10 ml y se vertió la mezcla sobre EtAcO (60 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 2→4%/hexanos), produciendo 1,88 g de 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-yodopiridina [Fr= 0,70 (EtAcO al 5%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 70%].

CL-EM ESI+ m/z: 300 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): 7,70 (d, J= 5,2 Hz, 1H, ArH); 7,61 (d, J= 5,2 Hz, 1H, ArH); 3,62 (t, J= 6,5 Hz, 2H); 2,99-2,90 (m, 2H); 2,10-1,97 (m, 2H).

b) Se calentó una mezcla de 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-yodopiridina (0,23 g, 0,77 mmoles), 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina (0,26 g, 0,92 mmoles), KI (0,15 g, 0,92 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,22 g, 1,62 mmoles) en DMF (10 ml) a 80°C durante 24 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 5→10%/hexanos), produciendo 0,29 g de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina [Fr= 0,65 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 71%].

CL-EM ESI+ m/z: 527 (M+1, 92%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$ ): 7,50-7,37 (m, 2H, ArH); 7,16 (dd, J= 8,5, 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,11 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 6,97-6,79 (m, 4H, ArH); 5,05 (s, 2H); 4,84 (s, 2H); 3,36-3,27 (m, 2H); 2,81-2,73 (m, 2H); 2,00-1,88 (m, 2H).

c) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 212, sección c, se obtuvo 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxilato de etilo en un rendimiento del 74% (sólido amarillo pálido) tras 6 h, usando 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

(0,28 g, 0,53 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 473 (M+1, 83%) (procedimiento 5).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 7,96 (d, J= 5,2 Hz, 1H, ArH); 7,49-7,38 (m, 1H, ArH); 7,16 (dd, J= 8,6, 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,09 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 6,93-6,77 (m, 4H, ArH); 5,06 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,35 (q, J= 7,2 Hz, 2H); 3,39-3,31 (m, 2H); 3,09-3,01 (m, 2H); 1,99-1,87 (m, 2H); 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxílico en un rendimiento del 60% (sólido blanco), usando 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,32 mmoles) como material de partida.

10 CL-EM ESI+ m/z: 445 (M+1, 91%) (procedimiento 5).

e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxilato de sodio en un rendimiento del 79% (sólido blanco), usando ácido 8-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxílico (85 mg, 0,19 mmoles) como material de partida.

15 CL-EM ESI+ m/z: 445 (M+2-Na, 98%) (procedimiento 2).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 7,70 (d, J= 5,6 Hz, 1H, ArH); 7,64-7,53 (m, 1H, ArH); 7,20 (dd, J= 8,6, 2,7 Hz, 1H, ArH); 7,10-6,95 (m, 4H, ArH); 6,52 (d, J= 5,6 Hz, 1H, ArH); 5,15 (s, 2H); 4,75 (s, 2H); 3,41-3,34 (m, 2H); 2,95-2,87 (m, 2H); 2,01-1,88 (m, 2H).

**Ejemplos 225: Usando un material de partida diferente**

20 Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 224 pero usando el correspondiente material de partida tal como se indica.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
225	8-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxil]bencil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxilato de sodio	1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxil]fenil}metanamina	2	18,03	461

**Ejemplo 226: 1-{5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio**

5 a) Se añadió LDA recién preparada (20,46 mmoles) a una disolución de 3-bromo-5-fluoropiridina (3,00 g, 17,05 mmoles) en THF (20 ml) enfriada a -78°C. Tras 40 min., se transfirió una disolución de 1-cloro-3-yodopropano (6,98 g, 34,09 mmoles) en THF (10 ml) a través de una cánula a la disolución aniónica, dejando alcanzar temperatura ambiente. Tras 1 h, se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo en EtAcO (60 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 2→4%/hexanos), produciendo 3,07 g de 3-bromo-4-(3-cloropropil)-5-fluoropiridina [Fr= 0,60 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 71%].

10 CL-EM ESI+ m/z: 300 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 8,50 (s, 1H, ArH); 8,33 (s, 1H, ArH); 3,59 (t, J= 6,7 Hz, 2H); 3,05-2,92 (m, 2H); 2,16-1,98 (m, 2H).

15 b) Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-(3-cloropropil)-5-fluoropiridina (0,60 g, 2,38 mmoles), 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]fenil}metanamina (0,93 g, 3,09 mmoles), KI (0,39 g, 2,38 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,82 g, 5,94 mmoles) en DMF (10 ml) a 150°C durante 5 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (60 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 12%/hexanos), produciendo 0,68 g de 5-bromo-1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina [Fr= 0,35 (EtAcO al 20%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 58%].

20 CL-EM ESI+ m/z: 496 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,96 (s, 1H, ArH); 7,60 (s, 1H, ArH); 7,38 (t, J= 8,2 Hz, 1H, ArH); 7,23-7,10 (m, 3H, ArH); 7,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H, ArH); 6,89 (d, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 5,10 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,40-3,33 (m, 2H); 2,86-2,79 (m, 2H); 2,09-1,98 (m, 2H).

25 c) Se purgó meticulosamente una suspensión de 5-bromo-1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina (0,50 g, 1,01 mmoles), dppf (28 mg, 0,05 mmoles) y TEA (0,42 ml, 3,03 mmoles) en EtOH (60 ml) con argón; se añadió Pd(AcO)<sub>2</sub> (11 mg, 0,05 mmoles) y se purgó la mezcla de nuevo con monóxido de carbono. Se colocó la mezcla en un reactor de acero inoxidable a presión y se calentó a 130°C bajo presión con monóxido de carbono (30 bar) durante 16 h. Se dejó que la reacción alcanzase temperatura ambiente y se liberó monóxido de carbono. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 20→25%/hexanos), produciendo 0,42 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de etilo [Fr= 0,50 (EtAcO al 40%/hexanos), sólido amarillo pálido, rendimiento del 85%].

30 CL-EM ESI+ m/z: 489 (M+1, 98%) (procedimiento 5).

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 8,32 (s, 1H, ArH); 7,78 (s, 1H, ArH); 7,43-7,35 (m, 1H, ArH); 7,22-7,11 (m, 3H, ArH); 7,04 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,89 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 5,11 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 4,36 (q, J= 7,1 Hz, 2H); 3,42-3,36 (m, 2H); 3,18-3,10 (m, 2H); 2,07-1,96 (m, 2H); 1,39 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

40 d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico en un rendimiento del 91% (sólido amarillo pálido), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de etilo (0,40 g, 0,82 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 461 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

45 e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio en un rendimiento del 99% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico (0,33 g, 0,72 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 461 (M+2-Na, 99%) (procedimiento 2).

50 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,81 (s, 1H, ArH); 7,55 (t, J= 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,44 (s, 1H, ArH); 7,31-7,20 (m, 3H, ArH); 7,10 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 7,04 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 5,20 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 3,46-3,39 (m, 2H); 3,03-2,95 (m, 2H); 2,07-1,94 (m, 2H).

**Ejemplos 227: Usando material de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina**

Se obtuvo el siguiente compuesto usando la misma metodología que en el ejemplo 226 pero usando el correspondiente material de partida tal como se indica.



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
227	1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina	2	16,91	445

**Ejemplo 228: Ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico**

a) Se añadió gota a gota n-BuLi [0,93 ml (1,6 M en hexanos), 1,50 mmoles] a una disolución de 4-cloro-N,N-diisopropilpiridin-2-carboxamida (0,30 g, 1,25 mmoles) en THF (6 ml) enfriada a -78°C. Tras 1,5 h, se añadió 1-cloro-3-yodopropano (0,33 ml, 1,75 mmoles) a la disolución aniónica, dejando alcanzar temperatura ambiente. Tras 30 min., se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo en EtAcO (40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 25%/hexanos), produciendo 0,31 g de 4-cloro-3-(3-cloropropil)-N,N-diisopropilpiridin-2-carboxamida [Fr= 0,65 (EtAcO al 50%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 77%].

10 CL-EM ESI+ m/z: 317 (M+1, 93%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 8,32 (d, J= 5,4 Hz, 1H, ArH); 7,28 (d, J= 5,4 Hz, 1H, ArH); 3,68-3,42 (m, 4H); 3,33 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 2,29-2,12 (m, 2H); 1,58 (d, J= 6,5 Hz, 6H); 1,16 (d, J= 6,5 Hz, 6H).

b) Se calentó una mezcla de 4-cloro-3-(3-cloropropil)-N,N-diisopropilpiridin-2-carboxamida (0,70 g, 2,21 mmoles), 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina (0,75 g, 2,65 mmoles), KI (0,44 g, 2,65 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,61 g, 4,41 mmoles) en DMF (15 ml) a 100°C durante 15 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (100 ml) y se lavó con agua (2 x 60 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 20→70%/hexanos), produciendo 0,82 g de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-N,N-diisopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida [Fr= 0,50 (EtAcO al 70%/hexanos), sólido amarillo pálido, rendimiento del 70%].

20 del 70%].

CL-EM ESI+ m/z: 528 (M+1, 95%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,92 (d, J= 5,7 Hz, 1H, ArH); 7,48-7,36 (m, 1H, ArH); 7,22 (dd, J= 8,6, 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,00 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 6,97-6,81 (m, 3H, ArH); 6,15 (d, J= 5,7 Hz, 1H, ArH); 5,09 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,73-3,44 (m, 2H); 3,42-3,34 (m, 2H); 2,75 (s a, 2H); 2,05-1,94 (m, 2H); 1,58 (d, J= 6,8 Hz, 6H); 1,16 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

25 6H).

c) Se añadió gota a gota una disolución de DIBAL-H [1,52 ml (1,5 M en tolueno), 2,29 mmoles] a una disolución de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-N,N-diisopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida (0,81 g, 1,52 mmoles) en THF (15 ml) enfriada a -78°C. Tras 1 h, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y, tras 5 h, se extinguió mediante adición gota a gota de HCl (disolución acuosa al 10%, 2 ml). Se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo en EtAcO (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5%/DCM), produciendo 0,17 g de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carbaldehído [Fr= 0,50 (MeOH al 10%/DCM), aceite amarillo pálido, rendimiento del 25%].

30 CL-EM ESI+ m/z: 429 (M+1, 78%) (procedimiento 5).

d) Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (disolución acuosa al 30%, 0,07 ml, 0,77 mmoles) a una disolución de 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carbaldehído (0,17 g, 0,38 mmoles) en ácido fórmico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadieron otros 0,07 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y se continuó la agitación durante 20 h adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4→15%/DCM), produciendo 0,08 g de ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico, sólido naranja, rendimiento del 48%.

40 la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4→15%/DCM), produciendo 0,08 g de ácido 1-{5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico, sólido naranja, rendimiento del 48%.

CL-EM ESI+ m/z: 445 (M+1, 99%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,59 (d, J= 6,5 Hz, 1H, ArH); 7,54-7,42 (m, 1H, ArH); 7,36 (dd, J= 8,6, 2,0 Hz, 1H, ArH); 7,22-7,15 (m, 2H, ArH); 7,05-6,92 (m, 2H, ArH); 6,72 (d, J= 6,5 Hz, 1H, ArH); 5,11 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 3,48-3,40 (m, 2H); 3,22-3,12 (m, 2H); 1,98-1,85 (m, 2H).

45 3,40 (m, 2H); 3,22-3,12 (m, 2H); 1,98-1,85 (m, 2H).

**Ejemplos 229: Usando 4-cloro-3-(3-cloropropil)-N,N-diisopropilpiridin-2-carboxamida y 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]fenil}metanamina como materiales de partida**

Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedi- miento	tr (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
229	1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxil]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxil]fenil}metanamina	2	19,01	461

**Ejemplo 230: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de sodio**

5 a) Se calentó una disolución de 2-aminoetanol (0,70 ml, 11,50 mmoles) y 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (0,62 g, 2,88 mmoles) en DMF (7 ml) a 70°C durante 30 min. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 0,68 g de 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo [Fr= 0,30 (EtAcO al 30%/hexanos), sólido naranja amarillento, rendimiento del 99%], que se usaron sin purificación adicional.

CL-EM ESI+ m/z: 241 (M+1, 85%) (procedimiento 5).

10 NOTA: Tiempos de reacción prolongados conducen a ciclización intramolecular.

15 b) Se agitó una mezcla de 0,25 g de Pd (5%, carbón) y 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrobenzoato de metilo (0,56 g, 2,33 mmoles) en THF (12 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente. Tras 14 h, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 70%/hexanos), produciendo 0,36 g de 3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzoato de metilo [Fr= 0,15 (EtAcO al 50%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 80%, 2 etapas].

CL-EM ESI+ m/z: 211 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

20 c) Se añadió gota a gota MsCl (0,64 ml, 0,83 mmoles) a una disolución de 3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzoato de metilo (0,18 g, 0,83 mmoles) y TEA (0,35 ml, 2,50 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a 0°C, mientras que apareció una suspensión blanca. Tras 5 min., la CCF mostró conversión completa del material de partida; se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. Se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo en EtAcO (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 30%/hexanos), produciendo 99 mg de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de metilo [Fr= 0,45 (EtAcO al 40%/hexanos), aceite amarillo, rendimiento del 62%].

25 CL-EM ESI+ m/z: 193 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,55 (s a, 1H, NH); 7,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 6,58 (d, J= 7,4 Hz, 1H, ArH); 6,46-6,38 (m, 1H, ArH); 3,83 (s, 3H); 3,59-3,50 (m, 2H); 3,40-3,33 (m, 2H).

30 d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 165, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de metilo en un rendimiento del 55% (espuma amarilla) tras 3 h, usando 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de metilo (95 mg, 0,49 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 mg, 0,64 mmoles), KI (82 mg, 0,49 mmoles) y 2-(bromometil)-4-cloro-1-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]benceno (234 mg, 0,64 mmoles) como materiales de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 475 (M+1, 97%) (procedimiento 5).

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,46-7,11 (m, 6H, ArH); 6,89 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,45-6,36 (m, 2H, ArH); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,63-3,56 (m, 2H); 3,45-3,38 (m, 2H).

40 e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxílico en un rendimiento del 68% (sólido amarillo), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de metilo (0,32 g, 0,67 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 461 (M+1, 96%) (procedimiento 5).

45 f) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxilato de sodio en un rendimiento del 99% (sólido amarillo pálido), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-carboxílico (53 mg, 0,11 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 461 (M+2-Na, 96%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,53 (t, J= 3,3 Hz, 1H, ArH); 7,30-7,13 (m, 5H, ArH); 7,06 (d, J= 3,3 Hz, 1H, ArH); 6,36 (t, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 6,26 (d, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 5,17 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,51-3,33 (m, 4H).

**Ejemplo 231: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio**

50 a) Se agitó una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 19,2 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 24,9 mmoles) y MEM-Cl (2,4 ml, 21,1 mmoles) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción

sobre EtAcO (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y NaOH (disolución acuosa al 10%, 3 x 5 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 3,8 g de 5-cloro-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benzaldehído [Fr= 0,20 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite amarillo pálido, rendimiento del 81%], que se usaron sin purificación adicional.

- 5 b) Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,59 g, 15,5 mmoles) en pequeñas porciones a una disolución de 5-cloro-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benzaldehído (3,80 g, 15,5 mmoles) en MeOH (25 ml) enfriada a 0°C, observando desprendimiento de gas abundante. Tras 20 min., se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se disolvió el residuo resultante en Et<sub>2</sub>O (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 30%/hexanos), produciendo 3,15 g de {5-cloro-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}metanol [Fr= 0,33 (EtAcO al 10%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 82%].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,32 (d, J= 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,20 (dd, J= 8,8, 2,6 Hz, 1H, ArH); 7,06 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 5,30 (s, 2H); 4,65 (d, J= 6,0 Hz, 2H); 3,84-3,79 (m, 2H); 3,57-3,51 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,38 (t, J= 6,0, 1H, OH).

- 15 c) Se añadió gota a gota MsCl (1,00 ml, 12,89 mmoles) a una disolución de {5-cloro-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]fenil}metanol (2,65 g, 10,74 mmoles) y TEA (2,98 ml, 21,48 mmoles) en DCM, enfriada a 0°C, y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Tras 20 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (25 ml) y se lavó con HCl (disolución acuosa al 5%, 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 1,73 g de 4-cloro-2-(clorometil)-1-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno [Fr = 0,65 (EtAcO al 40%/hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 50%], que se usaron sin purificación adicional.

- 20 d) Se añadió NaH [0,21 g (al 60% en aceite mineral), 5,23 mmoles] a una disolución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (0,76 g, 4,36 mmoles) en DMF (10 ml) enfriada a 0°C, conduciendo a la formación de una mezcla amarilla. Tras 30 min., se añadió una disolución de 4-cloro-2-(clorometil)-1-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno (5 ml de DMF), y se agitó la mezcla durante 2 h adicionales. Se vertió la reacción en EtAcO (50 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se disolvió el residuo en 25 ml de MeOH, se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,23 ml, 4,36 mmoles) y se calentó la reacción a reflujo durante 2 h; se dejó alcanzar temperatura ambiente y se eliminó MeOH en el evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 30%/hexanos), produciendo 1,22 g de 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo [Fr= 0,50 (EtAcO al 40%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 88%].

CL-EM ESI+ m/z: 316 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,94-7,89 (m, 1H, ArH); 7,58-7,53 (m, 1H, ArH); 7,32 (d, J= 8,1 Hz, 1H, ArH); 7,24-7,17 (m, 2H, ArH); 7,10 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,76 (d, J= 2,8 Hz, 1H, ArH); 6,72 (d, J= 8,6 Hz, 1H, ArH); 5,33 (s, 2H); 3,99 (s, 3H).

- 40 e) Se agitó una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,59 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 g, 0,88 mmoles) y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,4-difluorofenil)etilo (0,24 g, 0,77 mmoles) en DMF (10 ml) a 60°C durante 16 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se vertió sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10%/hexanos), produciendo 0,25 g de 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de metilo [Fr= 0,60 (EtAcO al 20%/hexanos), aceite amarillo, rendimiento del 92%].

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,91 (dd, J= 7,7, 1,1 Hz, 1H, ArH); 7,41 (d, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 7,24-7,13 (m, 5H, ArH); 6,85-6,75 (m, 3H, ArH); 6,64 (d, J= 2,7 Hz, 1H, ArH); 5,23 (s, 2H); 4,19 (t, J= 6,7 Hz, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,10 (t, J= 6,7 Hz, 2H).

f) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico en un rendimiento del 62% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,54 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 442 (M+1, 95%) (procedimiento 5).

- 50 g) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxilato de sodio en un rendimiento del 91% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico (0,15 g, 0,33 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 442 (M+2-Na, 95%) (procedimiento 2).

- 55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 7,61-7,46 (m, 2H, ArH); 7,32-6,91 (m, 8H, ArH); 6,59 (s a, 1H, ArH); 5,20 (s, 2H); 4,28 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 3,14 (t, J= 7,2 Hz, 2H).

**Ejemplo 232: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-carboxamida**

Se agitó una mezcla de EDCI (100 mg, 0,52 mmoles), metanosulfonamida (49 mg, 0,52 mmoles), DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) y ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico (0,19 g, 0,43 mmoles) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5%/DCM), produciendo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-carboxamida como un sólido amarillo pálido. Se trituró este sólido con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y se secó a vacío, produciendo un sólido blanco en un rendimiento del 58%.

CL-EM ESI+ m/z: 521 (M+1, 99%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,60-7,53 (m, 2H, ArH); 7,40-6,99 (m, 8H, ArH); 6,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H, ArH); 5,40 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,40 (s, 3H).

**Ejemplo 233: Síntesis de sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-carboxamida en un rendimiento del 93% (sólido blanco), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-carboxamida (53 mg, 0,10 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 521 (M+2-Na, 98%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,72 (d, J= 8,3 Hz, 1H, ArH); 7,43-7,03 (m, 9H, ArH); 6,69 (d, J= 2,0 Hz, 1H, ArH); 5,36 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 3,15 (s, 3H).

**Ejemplo 234: Síntesis de sal de sodio de 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida**

a) Se agitó una mezcla de EDCI (180 mg, 0,94 mmoles), metanosulfonamida (89 mg, 0,94 mmoles), DMAP (8 mg, 0,07 mmoles) y ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico (242 mg, 0,67 mmoles) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 21 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (15 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1→5%/DCM), produciendo 115 mg de 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida [Fr= 0,50 (MeOH al 10%/DCM), sólido amarillo pálido, rendimiento del 39%].

CL-EM ESI+ m/z: 438 (M+1, 97%) (procedimiento 5).

b) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida de sodio en un rendimiento del 98% (sólido amarillo pálido), usando 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida (115 mg, 0,26 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 438 (M+2-Na, 99%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 7,71 (d, J= 5,2 Hz, 1H, ArH); 7,25 (dd, J= 8,7, 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,18 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H, ArH); 6,85 (d, J= 5,2 Hz, 1H, ArH); 4,47 (s, 2H); 3,77 (d, J= 6,3 Hz, 2H); 3,46-3,18 (m, 4H); 2,81 (s, 3H); 2,10-1,93 (m, 1H); 0,98 (d, J= 6,6 Hz, 6H).

**Ejemplo 235: Síntesis de sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxamida**

a) Se agitó una mezcla de CDI (99 mg, 0,61 mmoles) y ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico (0,20 g, 0,43 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. Tras 1 h, se añadieron DBU (0,09 ml, 0,61 mmoles) y metanosulfonamida (59 mg, 0,61 mmoles), y se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente. Tras 16 h, se añadieron más DBU (0,09 ml, 0,61 mmoles) y metanosulfonamida (59 mg, 0,61 mmoles), y se calentó la mezcla a 35°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y HCl (disolución acuosa al 10%, 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1→3%/DCM), produciendo 0,19 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxamida [Fr= 0,45 (MeOH al 5%/DCM), sólido blanco, rendimiento del 81%].

CL-EM ESI+ m/z: 537 (M+1, 95%) (procedimiento 5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 7,47-6,86 (m, 7H, ArH); 6,70 (d, J= 7,2 Hz, 1H, ArH); 6,44 (d, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 5,11 (s, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,54-3,34 (m, 5H); 3,07-2,95 (m, 2H); 2,12-1,96 (m, 2H).

b) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida en un rendimiento del 99% (sólido blanco), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida (0,14 g, 0,25 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 536 (M+1-Na, 96%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,55 (t, J= 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,31-6,99 (m, 5H, ArH); 6,84 (t, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 6,65 (dd, J= 7,5, 1,2 Hz, 1H, ArH); 6,21 (d, J= 7,5 Hz, 1H, ArH); 5,19 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,41-3,33 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,01-2,91 (m, 2H); 2,05-1,93 (m, 2H).

**Ejemplo 236: Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida**

Se agitó una mezcla de CDI (0,12 g, 0,76 mmoles) y ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico (0,25 g, 0,54 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. Tras 1 h, se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (15 ml); se añadieron DBU (0,12 ml, 0,76 mmoles) y N,N-dimetilsulfamida (94 mg, 0,76 mmoles) y se calentó la reacción a 100°C durante 7 h y 80°C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo en EtAcO (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) y HCl (disolución acuosa al 10%, 10 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 10→20%/hexanos), produciendo 0,15 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida [Fr= 0,40 (EtAcO al 40%/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 50%].

CL-EM ESI+ m/z: 566 (M+1, 99%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 11,69 (s, 1H); 7,69-7,49 (m, 2H, ArH); 7,39-7,19 (m, 3H, ArH); 6,99-6,88 (m, 2H, ArH); 6,58 (d, J= 7,3 Hz, 1H, ArH); 6,30 (d, J= 8,4 Hz, 1H, ArH); 5,23 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,88 (s, 6H); 2,83-2,73 (m, 2H); 1,99-1,85 (m, 2H). Uno de los CH<sub>2</sub> está bajo el pico de agua.

**Ejemplo 237: Síntesis de sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 87% (sólido blanco), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxamida (95 mg, 0,17 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 566 (M+2-Na, 99%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz, δ): 7,56 (t, J= 8,4 Hz, 1H, ArH); 7,33-7,00 (m, 5H, ArH); 6,84 (t, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 6,66 (d, J= 7,6 Hz, 1H, ArH); 6,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H, ArH); 5,19 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 3,42-3,34 (m, 2H); 3,04-2,95 (m, 2H); 2,83 (s, 6H); 2,06-1,93 (m, 2H).

**Ejemplo 238: Síntesis de sal de sodio de N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil})-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]amino}carbonil)metanosulfonamida**

a) Se añadió DPPA (0,06 ml, 0,28 mmoles) a una suspensión de ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico (105 mg, 0,23 mmoles), metanosulfonamida (22 mg, 0,23 mmoles) y DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmoles) en tolueno (8 ml) y se calentó a 85°C. Tras 19 h, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se eliminaron los productos volátiles mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo en EtAcO (25 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5%/DCM), produciendo 52 mg de N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil})-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]amino}carbonil)metanosulfonamida [Fr= 0,60 (MeOH al 10%/DCM), sólido amarillo, rendimiento del 41%].

CL-EM ESI+ m/z: 552 (M+1, 77%) (procedimiento 5).

b) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo sal de sodio de N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil})-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]amino}carbonil)metanosulfonamida en un rendimiento del 65% (sólido amarillo pálido), usando N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil})-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]amino}carbonil)metanosulfonamida (61 mg, 0,11 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI+ m/z: 552 (M+2-Na, 95%) (procedimiento 2).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 7,69-6,94 (m, 7H, ArH); 6,68 (t, J= 7,8 Hz, 1H, ArH); 5,82 (d, J= 8,2 Hz, 1H, ArH); 5,22 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,33-3,18 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 1,97-1,79 (m, 2H). Uno de los CH<sub>2</sub> está bajo el pico de agua.

**Ejemplo 239: Síntesis de sal de sodio de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxamida**

- 5 a) Se agitó una mezcla de EDCI (111 mg, 0,58 mmoles), metanosulfonamida (55 mg, 0,58 mmoles), DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) y ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxílico (185 mg, 0,41 mmoles) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y HCl (disolución acuosa al 10%, 2 ml); se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0→5%/DCM), produciendo 83 mg de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxamida [Fr= 0,60 (MeOH al 10%/DCM), sólido amarillo pálido, rendimiento del 39%].

CL-EM ESI+ m/z: 524 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

- 15 b) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxamida de sodio en un rendimiento del 91% (sólido amarillo pálido), usando 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-N-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxamida (78 mg, 0,15 mmoles) como material de partida.

CL-EM ESI- m/z: 522 (M-Na, 99%) (procedimiento 2).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ): 7,73-7,60 (m, 2H, ArH); 7,50 (dd, J= 10,0, 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,35-7,27 (m, 2H, ArH); 7,22 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,17 (d, J= 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,85 (d, J= 5,7 Hz, 1H, ArH); 5,19 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,41-3,17 (m, 4H); 2,81 (s, 3H).

**Ejemplos 240 a 246: Usando materiales de partida diferentes**

- 25 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 224 pero usando el correspondiente material de partida tal como se indica.



Ejemplo	Nombre del compuesto	Compuesto de partida II	CL-EM		
			Procedimiento	t <sub>R</sub> (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
240	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]fenil}metanamina	2	17,09	427
241	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]fenil}metanamina	2	16,14	411
242	1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil]metanamina	2	15,18	393
243	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorobencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorofenil}metanamina	2	16,06	429
244	1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metilbencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(2,4-difluoro-bencil)oxi]-5-metilfenil}metanamina	2	16,86	425
245	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorobencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorofenil}metanamina	2	17,22	445
246	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilbencil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxilato de sodio	1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilfenil}metanamina	2	17,78	441

**Ejemplo 247. Síntesis de 4-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de sodio**

a) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en ejemplo 190 (etapa a), pero partiendo de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de metilo en lugar de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído en lugar de 5-cloro-2-propoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 31%)

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 2,05$  min.;  $m/z = 318$  ( $MH^+$ ).

b) A una disolución del compuesto obtenido en la sección anterior (250 mg, 0,78 mmoles) en DMF (10 ml), se le añadieron carbonato de potasio (217 mg, 1,57 mmoles) y bromociclobutano (160 mg, 1,18 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción añadiendo EtAcO y disolución acuosa de  $NH_4Cl$  saturada (15 ml) y se extrajo con EtAcO (3x15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el residuo bruto en un sistema ultrarrápido de gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexanos/EtAcO de polaridad creciente como eluyente, produciendo el producto deseado (rendimiento del 96%).

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 2,9$  [ $M+H$ ] $^+$  = 372

c) Siguiendo un procedimiento similar al descrito en ejemplo 123 (sección b), pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 79%).

CL-EM (procedimiento 4):  $t_R = 1,72$  [ $M+H$ ] $^+$  = 358

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7,08-6,78 (m, 3H, ArH); 6,6-6,41 (m, 2H, ArH); 6,32-6,22 (m, 1H, ArH); 4,87-4,6 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 4,24-4,04 (m, 2H); 3,57-3,22 (m, 2H); 2,51-2,33 (m, 2H); 2,21-1,96 (m, 2H); 1,91-1,51 (m, 2H).

**Ejemplo 248. Síntesis de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-carboxilato de sodio**

a) Se añadió LDA recién preparada (0,90 mmoles) a una disolución de 3-bromo-5-fluoropiridina (0,15 g, 0,82 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a -78°C. Tras 30 min., se transfirió una disolución de 2,2-dióxido de 3-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1,2,3-oxatiazolidina (0,37 g, 0,90 mmoles) en 3 ml de THF a través de una cánula a la disolución aniónica. Tras 20 min., la CCF mostró una mancha polar intensa correspondiente al producto intermedio de ácido sulfámico. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo resultante en 1,4-dioxano (10 ml) y se trató con 0,40 ml de HCl (4 M en 1,4-dioxano), agitando a temperatura ambiente. Tras 17 h, se enfrió la reacción hasta 0°C y se basificó lentamente con NaOH (disolución acuosa al 10%, 4 ml). Se vertió la mezcla sobre EtAcO (40 ml) y se lavó con agua (30 ml); se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 $\mu$ ) y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo N-[2-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)etil]-N-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}amina [Fr= 0,70 (MeOH al 5%/DCM), aceite amarillo pálido, rendimiento del 74%].

CL-EM ESI+  $m/z$ : 503 ( $M+1$ , 93%) (procedimiento 5).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,48 (s, 1H, ArH); 8,31 (s, 1H, ArH); 7,42-7,33 (m, 1H, ArH); 7,25-7,10 (m, 4H, ArH); 6,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, ArH); 5,06 (s, 2H); 3,81 (s, 2H); 3,03-2,93 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 2H).

b) Se calentó una mezcla de N-[2-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)etil]-N-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}amina (0,30 g, 0,60 mmoles) y  $K_2CO_3$  (0,10 g, 0,72 mmoles) en DMF (10 ml) a 120°C durante 12 h y 140°C durante 2 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió sobre EtAcO (60 ml) y se lavó con agua (60 ml); se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtró. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 $\mu$ ) y se filtró. Tras la eliminación de 0,18 g de 4-bromo-1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina [Fr= 0,75 (40% EtAcO/hexanos), sólido blanco, rendimiento del 65%].

CL-EM ESI+  $m/z$ : 483 ( $M+1$ , 97%) (procedimiento 5).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 7,96 (s, 1H, ArH); 7,60 (s, 1H, ArH); 7,37-7,08 (m, 5H, ArH); 6,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, ArH); 5,08 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,52-3,42 (m, 2H); 3,06-2,98 (m, 2H).

c) Se purgó meticulosamente una suspensión de 4-bromo-1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,18 g, 0,37 mmoles), dppf (11 mg, 0,02 mmoles) y TEA (0,15 ml, 1,11 mmoles) en EtOH (60 ml) con argón; se añadió  $Pd(AcO)_2$  (4 mg, 0,02 mmoles) y se purgó la mezcla de nuevo con monóxido de carbono. Se colocó la mezcla en un reactor de acero inoxidable a presión y se calentó a 120°C bajo presión con monóxido de carbono (30 bar) durante 16 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente y se liberó monóxido de carbono. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtAcO al 15 $\mu$ -25%/hexanos), produciendo 0,15 g de 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-

fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo [Fr= 0,50 (EtAcO al 40%/hexanos), sólido amarillo pálido, rendimiento del 84%].

CL-EM ESI+ m/z: 475 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,49 (s, 1H, ArH); 7,79 (s, 1H, ArH); 7,37-7,08 (m, 5H, ArH); 6,89 (d, J= 8,4 Hz, 1H, ArH); 5,09 (s, 2H); 4,37 (q, J= 7,2 Hz, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,50-3,37 (m, 4H); 1,40 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

d) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección b, se obtuvo ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-carboxílico en un rendimiento del 88% (sólido amarillo pálido), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (0,14 g, 0,29 mmoles) como material de partida.

10 CL-EM ESI+ m/z: 448 (M+1, 99%) (procedimiento 5).

e) Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 211, sección c, se obtuvo 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-carboxilato de sodio en un rendimiento del 80% (sólido blanco), usando ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-carboxílico (0,11 g, 0,25 mmoles) como material de partida.

15 CL-EM ESI+ m/z: 447 (M+1-Na, 99%) (procedimiento 2).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz,  $\delta$ ): 8,22 (s, 1H, ArH); 7,55 (s, 1H, ArH); 7,50-7,07 (m, 6H, ArH); 5,14 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,49-3,28 (m, 4H).

#### Ejemplos 249 a 250: Usando un material de partida diferente

20 Se obtuvieron los siguientes compuestos usando la misma metodología que en el ejemplo 208 pero usando el correspondiente material de partida tal como se indica.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	CL-EM		
			Procedimiento	$t_R$ (min.)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
249	1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-2-oxoindolin-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo	4	1,69	371
250	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxilato de sodio	1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo	4	1,61	391

#### Ejemplos de actividad biológica

En los siguientes ejemplos, se muestra la actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) hacia receptores EP1.

##### Prueba 1: Ensayo de unión de radioligando a receptor EP1 humano

25 Para investigar las propiedades de unión de ligandos de receptores EP1 al receptor EP1 humano, se usaron [3H]-PGE2 (Perkin Elmer) y membranas de células HEK-293 transfectadas. En placas de 96 pocillos, se llevó a cabo el ensayo con un volumen de reacción total de 250  $\mu\text{l}$ , que contenía 25  $\mu\text{l}$  de suspensión de membranas (30  $\mu\text{g}$  de proteína/pocillo), 25  $\mu\text{l}$  de [3H]-PGE2 (10 nM) o bien en ausencia o bien en presencia de 25  $\mu\text{l}$  de cualquier tampón o PGE2 (10  $\mu\text{M}$ ) para detectar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía MES 10 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM y EDTA 1 mM a pH 6,0. Se incubaron las placas a 25°C durante 60 minutos. Tras el periodo de incubación, se transfirieron 200  $\mu\text{l}$  de incubado a placas MultiScreen HTS, FB (Millipore), se filtraron y se lavaron las placas 6 veces con MES 10 mM helado,  $\text{MgCl}_2$  1 mM y EDTA 1 mM a pH 6,0. Se secaron los filtros y se contaron en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando el cóctel de centelleo líquido EcoScint.

35 Se calculó el porcentaje de inhibición en referencia a la actividad de los compuestos con respecto al 0% de inhibición de los pocillos incubados con [3H]-PGE2 10 nM solo (unión total) y el 100% de inhibición de los pocillos con [3H]-PGE2 10 nM más PGE2 10  $\mu\text{M}$  (unión no específica).

##### Prueba 2: Medición de las respuestas de IP1 mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea

Se realizaron mediciones de IP1 sobre células HEK-293 que expresaban de manera estable receptores EP1 humanos usando un sistema basado en fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) (Gabriel *et al.*,

2003). Esta tecnología permite la medición directa de IP1 en células vivas. El principio de este ensayo se basa en la competición entre IP1 producida por células y conjugado de IP1-d2 para la unión con conjugado de anti-IP1 monoclonal-criptato. Se usó el kit HTRF IP1 de CisBio según las directrices del fabricante. El procedimiento experimental se realizó tal como se establece a continuación.

5 Se añadieron células suspendidas (30.000 células por pocillo) en placas de cultivo de 96 pocillos en 40 µl de tampón de estimulación (suministrado por el kit). Se añadieron entonces los compuestos en 20 µl de tampón de estimulación y se incubaron a 37°C durante 15 minutos seguido por 10 µl de PGE2 hasta una concentración de 30 nM. Tras 90 minutos a 37°C, se detuvo la reacción lisando las células con una mezcla de 15 µl de criptato y 15 µl de IP1-d2 preparado en el tampón de lisis suministrado por el fabricante. Se incubaron las placas durante una hora adicional a temperatura ambiente y se leyeron a 665 nm/620 nm usando un lector de placas UltraEvolución (Tecan).

10 Se calculó el porcentaje de inhibición del antagonista en referencia a la actividad de los compuestos con respecto al 0% de inhibición de los pocillos incubados con PGE2 10 nM solo y el 100% de inhibición de los pocillos incubados con PGE2 10 nM más 1 µM del antagonista de referencia.

**Prueba 3: Medición de las respuestas de IP1 mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea**

15 Se realizaron mediciones de IP1 en células HEK-293 que expresaban de manera estable receptores EP1 humanos usando un sistema basado en fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) (Gabriel *et al.*, 2003). Esta tecnología permite la medición directa de IP1 en células vivas. El principio de este ensayo se basa en la competición entre IP1 producida por células y conjugado de IP1-d2 por la unión con el conjugado anti-IP1 monoclonal-criptato. Se usó el kit HTRF IP1 de CisBio según las directrices del fabricante. El procedimiento experimental se realizó tal como se establece a continuación.

20 Se añadieron 40.000 células por pocillo a placas de cultivo de 96 pocillos en 40 µl de Optimem y se incubaron durante la noche a 37°C. Se sustituyó Optimem por 40 µl de tampón de estimulación (suministrado por el kit) y se añadieron entonces los compuestos en 20 µl de tampón de estimulación y se incubaron a 37°C durante 15 minutos seguido por 10 µl de PGE2 hasta una concentración final de 10 nM. Tras 90 minutos a 37°C, se detuvo la reacción lisando las células con una mezcla de 15 µl de criptato y 15 µl de IP1-d2 preparado en el tampón de lisis suministrado por el fabricante. Se incubaron las placas durante una hora adicional a temperatura ambiente y se leyeron a 665 nm/620 nm usando un lector de placas UltraEvolution (Tecan).

25 Se calculó el porcentaje de inhibición del antagonista en referencia a la actividad de los compuestos con respecto al 0% de inhibición de los pocillos incubados con PGE2 10 nM solo y el 100% de inhibición de los pocillos incubados con PGE2 10 nM más 10 µM del antagonista de referencia.

30 Los resultados obtenidos en los ensayos biológicos dados a conocer en las pruebas 1, 2 y 3 con compuestos de fórmula (I) representativos se muestran en la tabla a continuación.

Ejemplo nº	Resultados de prueba 1*	Resultados de prueba 2**	Resultados de prueba 3**
2		\$	
3		\$	
4		\$	
5		\$	
6		\$	
7		\$	
8		\$	
9		\$	
10		\$\$	
11	#	\$	
12	#	\$	
13	##	\$	
14	#	\$	

ES 2 629 481 T3

15	#		
16	#		
17	##	\$	
18		\$	
19	##	\$	
20		\$	
21	##	\$	
22	##		
23		\$	
24	##	\$	
25	##	\$	
26	#		
27	#		
28		\$\$	
29	#	\$	
30	##		
31	##		
32	##		
33	##	\$	
34	##	\$	
35		\$	
36		\$\$	
37		\$	
38		\$	
39		\$	
40		\$\$	
41		\$	
42		\$	
43		\$	
44	#		
45	#	\$	
46		\$	
47	#	\$	
48	#	\$	
49	##	\$	

ES 2 629 481 T3

50	#		
51	##	\$	
52		\$	
53		\$	
54	##	\$	
55	#	\$	
56	#		
57	#		
58		\$	
59		\$\$	
60		\$	
61		\$\$	
62		\$	
63		\$	
64		\$	
65		\$	
66		\$	
67		\$\$	
68	##	\$	
69	##	\$	
70		\$	
71		\$\$	
72		\$	
73		\$\$	
74		\$\$	
75	##	\$	
76		\$\$	
78		\$	
79		\$	
80		\$	
81		\$	
82		\$	
83		\$	
84		\$	
85		\$	

ES 2 629 481 T3

86		\$\$	
87		\$	
89		\$\$	
90		\$	
91	#		
92		\$\$	
93		\$	
94		\$	
95		\$	
96			
97			
98	#		
99	#	\$	
100		\$	
101	##		
104	##		
105	#		
106	##		
108	##		
111	##		
112	#		
115	#		\$
117	#		\$
119	#		\$
121	#		\$
122	#		\$
124	#		\$
125	#		\$
133	#		
135	##		
136	#		\$
137	#		\$
138	#		\$
140	##		
141	#		\$

ES 2 629 481 T3

142	#		\$
144	#		\$
145	#		\$
146	#		\$
147	#		\$
148	#		\$
149	#		\$
151	#		\$
152	#		\$
153	#		\$
157	#		\$
158	#		
159	#		
166	#		\$
169	#		\$
170	#		\$
171	#		\$
175	#		\$
176	##		
177	#		\$
178	#		\$
182	#		\$
188	#		\$
194	#		\$
195	#		\$
196	#		\$
197	#		\$
201	##		
203	##		
207	#		\$
208	#		\$
212	#		\$
213	#		
214	##		
216	#		\$



ES 2 629 481 T3

217	#		\$
220	#		\$
221	#		\$
226	#		\$
227	#		\$
234	#		\$
237	#		\$\$
240	#		\$
242	#		\$
243	#		\$
248	#		\$

- \* Ensayo de unión (prueba 1) a 10  $\mu$ M # % de inh. > 75, ## 45 < % de inh. < 75;
- \*\* Ensayo funcional (prueba 2 y 3) a 10  $\mu$ M \$ % de inh. > 75 \$\$ 45 < % de inh. < 75.

## Referencias

- Abe T, Kunz A, Shimamura M, Zhou P, Anrather J, Iadecola C. (2009) The neuroprotective effect of prostaglandin E2 EP1 receptor inhibition has a wide therapeutic window, is sustained in time and is not sexually dimorphic. *J Cereb Blood Flow Metab.* 29(1):66-72.
- 5 Asbóth G, Phaneuf S, Europe-Finner GN, Tóth M, Bernal AL. (1996) Prostaglandin E2 activates phospholipase C and elevates intracellular calcium in cultured myometrial cells: involvement of EP1 and EP3 receptor subtypes. *Endocrinology.* 137(6):2572-9.
- Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. (2001) Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2 *The Journal of Neuroscience,* 21(5):1750–1756.
- 10 Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R.; Stiasni, N.; Hiersemann, M. "Sodium Borohydride" en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed: L. Paquette) 2004.
- Breyer MD, Breyer RM. (2000) Prostaglandin receptors: their role in regulating renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Junio de 2000; 9(1):23-9.
- 15 Candelario-Jalil E, Slawik H, Ridelis I, Waschbisch A, Akundi RS, Hüll M, Fiebich BL. (2005) Regional distribution of the prostaglandin E2 receptor EP1 in the rat brain: accumulation in Purkinje cells of the cerebellum. *J Mol Neurosci.* 27(3):303-10.
- Coleman, R. A., *Prostanoid Receptors. IUPHAR compendium of receptor characterization and classification, 2<sup>a</sup> edición, 338-353, 2000.*
- 20 Dirig DM, Yaksh TL. (1999) In vitro prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation: effects of substance P, NMDA and capsaicin. *Br J Pharmacol.* 126(6):1333-40.
- Durrenberger PF, Facer P, Casula MA, Yiangou Y, Gray RA, Chessell IP, Day NC, Collins SD, Bingham S, Wilson AW, Elliot D, Birch R, Anand P. (2006) Prostanoid receptor EP1 and Cox-2 in injured human nerves and a rat model of nerve injury: a time-course study. *BMC Neurol.* 4:6:1.
- 25 Gabriel D, Vernier M, Pfeifer MJ, Dasen B, Tenaillon L, Bouhelal R. (2003) High throughput screening technologies for direct cyclic AMP measurement. *Assay Drug Dev. Technol.* 1: 291-303.
- Giblin GM, Bit RA, Brown SH, Chaignot HM, Chowdhury A, Chessell IP, Clayton NM, Coleman T, Hall A, Hammond B, Hurst DN, Michel AD, Naylor A, Novelli R, Scoccitti T, Spalding D, Tang SP, Wilson AW, Wilson R. (2007) The discovery of 6-[2-(5-chloro-2-[(2,4-difluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-1-cyclopenten-1-yl]-2-pyridinecarboxylic acid, GW848687X, a potent and selective prostaglandin EP1 receptor antagonist for the treatment of inflammatory pain. *Bioorg Med Chem Lett.* 17(2):385-9.
- 30 T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis" (John Wiley & sons 10 1999)
- Guay J., Bateman, K., Gordon R., Mancini J., Riendeau D. (2004) Carrageenan-induced paw edema in rat elicits a predominant prostaglandin E2 (PGE2) response in the central nervous system associated with the induction of microsomal PGE2 synthase-1 *J. Biol Chem* 2004. 279, 24866-24872.
- 35 Hall, A., Billinton A., Giblin G.M. (2007) EP1 antagonists for the treatment of inflammatory pain. *Curr Opin. Drug Discov. Devel.* 10 (2007) 597-612.
- Hall A, Brown SH, Budd C, Clayton NM, Giblin GM, Goldsmith P, Hayhow TG, Hurst DN, Naylor A, Anthony Rawlings D, Scoccitti T, Wilson AW, Winchester WJ. (2009) Discovery of GSK345931A: An EP(1) receptor antagonist with efficacy in preclinical models of inflammatory pain. *Bioorg Med Chem Lett.* 19(2):497-501.
- 40 Hönemann CW, Heyse TJ, Möllhoff T, Hahnenkamp K, Berning S, Hinder F, Linck B, Schmitz W, van Aken H. (2001) The inhibitory effect of bupivacaine on prostaglandin E(2) (EP(1)) receptor functioning: mechanism of action. *Anesth Analg.* 93(3):628-634.
- J. Wiley & Sons, Nueva York.; y Seyden-Penne, J. "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis"; VCH-Lavoisier: París, 1991
- 45 Johansson T, Narumiya S, Zeilhofer HU. (2011) Contribution of peripheral versus central EP1 prostaglandin receptors to inflammatory pain. *Neurosci Lett.* 495(2):98-101.
- Kawahara H, Sakamoto A, Takeda S, Onodera H, Imaki J, Ogawa R. (2001) A prostaglandin E2 receptor subtype EP1 receptor antagonist (ONO-8711) reduces hyperalgesia, allodynia, and c-fos gene expression in rats with chronic nerve constriction. *Anesth Analg.* 93(4):1012-7.
- 50 P.J. Kocienski "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag 1994)

Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley-VCH, ISBN 0-471-19031-4.

Lee T, Hedlund P, Newgreen D, Andersson KE. (2007) Urodynamic effects of a novel EP(1) receptor antagonist in normal rats and rats with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 177(4):1562-1567.

5 Lee C.M, Genetos DC, You Z, Yellowley CE. (2007b) Hypoxia regulates PGE(2) release and EP1 receptor expression in osteoblastic cells. *J Cell Physiol*. 212(1):182-188

Li X, Cudaback E, Keene CD, Breyer RM, Montine TJ. (2011) Suppressed microglial E prostanoid receptor 1 signaling selectively reduces tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 secretion from toll-like receptor 3 activation. *Glia*. 59(4):569-576

10 Lin CR, Amaya F, Barrett L, Wang H, Takada J, Samad TA, Woolf CJ (2006) Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 319(3):1096-103.

Ma W, Eisenach JC. (2003) Four PGE2 EP receptors are up-regulated in injured nerve following partial sciatic nerve ligation. *Exp Neurol*. 183(2):581-92.

15 Miki, T.; Matsunami, M.; Okada, H.; Matsuya, H.; Kawabata, A (2010) ONO-8130, an EP1 antagonist, strongly attenuates cystitis-related bladder pain caused by cyclophosphamide in mice. *J Pharmacol Sci* 112(supl. 1): Abst P1J-1-2

Minami T, Uda R., Horiguchi S., Ito S. Hyodo M., Hayaishi O. (1994) Allodynia evoked by intrathecal administration for prostaglandin E2 to conscious mice. *Pain*, 1994, 57: 217-223.

20 Minami T, Nakano H, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ushikubi F, Ichikawa A, Narumiya S, Ito S. (2001) Characterization of EP receptor subtypes responsible for prostaglandin E2-induced pain responses by use of EP1 and EP3 receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*. 133(3):438-44.

Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Ae T, Minamino T, Satoh T, Arai K, Saeki T, Hayashi I, Sugimoto Y, Narumiya S, Saigenji K, Majima M. (2010) Roles of prostaglandin E2-EP1 receptor signaling in regulation of gastric motor activity and emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 299(5):G1078-1086

25 Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. (2005) Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain*. 1: 3.

Nakayama Y, Omote K, Namiki A. (2002) Role of prostaglandin receptor EP1 in the spinal dorsal horn in carrageenan-induced inflammatory pain. *Anesthesiology*. 97(5):1254-62.

Nakayama Y, Omote K, Kawamata T, Namiki A. (2004) Role of prostaglandin receptor subtype EP1 in prostaglandin E2-induced nociceptive transmission in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res*. 1010(1-2):62-8.

30 Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. (1999) Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 79 (1999) 1193-1226.

Niho N, Mutoh M, Kitamura T, Takahashi M, Sato H, Yamamoto H, Maruyama T, Ohuchida S, Sugimura T, Wakabayashi K. (2005) Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E receptor EP1-selective antagonist. *Cancer Sci*. 96(5):260-264.

35 Oida H., Namba T., Sugimoto Y., Ushikubi F., Ohishi H., Ichikawa A. et al (1995) In situ hybridization studies of prostacyclin receptor mRNA expression in various mouse organs. *Br J Pharmacol* 1995, 116, 2828-2837.

Oka T, Oka K, Saper CB. (2003) Contrasting effects of E type prostaglandin (EP) receptor agonists on core body temperature in rats. *Brain Res*. 968(2):256-262.

40 Oka T, Hosoi M, Oka K, Hori T. (1997) Biphasic alteration in the trigeminal nociceptive neuronal responses after intracerebroventricular injection of prostaglandin E2 in rats. *Brain Res*. 749(2):354-7. Fe de erratas: *Brain Res* 757(2):299.

Okada, H., Konemura, T., Maruyama, T (2010) ONO-8539, a novel ep1 receptor antagonist, suppresses bladder hyperactivity via excessive production of prostaglandin e2 (pge2) induced by intravesical instillation of atp in urodynamic evaluation of cynomolgus monkeys. *Eur Urol supl*. 9(2):72

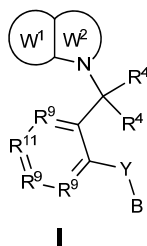
45 Omote K, Yamamoto H, Kawamata T, Nakayama Y, Namiki A. (2002) The effects of intrathecal administration of an antagonist for prostaglandin E receptor subtype EP(1) on mechanical and thermal hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg*. 95(6):1708-12.

50 Omote K, Kawamata T, Nakayama Y, Kawamata M, Hazama K, Namiki A. (2001) The effects of peripheral administration of a novel selective antagonist for prostaglandin E receptor subtype EP(1), ONO-8711, in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg*. 92(1):233-238.

- Rahal S, McVeigh LI, Zhang Y, Guan Y, Breyer MD, Kennedy CR. (2006) Increased severity of renal impairment in nephritic mice lacking the EP1 receptor. *Can J Physiol Pharmacol.* 84(8-9):877-885.
- Sarkar S, Hobson AR, Hughes A, Growcott J, Woolf CJ, Thompson DG, Aziz Q. (2003) The prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans. *Gastroenterology.* 124(1):18-25.
- 5 Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. (2002) Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med.* 2002 Aug;8(8):390-6.
- Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nüsing R.M. (2002) Expression and Localization of FP and EP Prostanoid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43(5) 1475-1487.
- 10 Syriatowicz JP, Hu D, Walker JS, Tracey DJ. (1999) Hyperalgesia due to nerve injury: role of prostaglandins. *Neuroscience.* 94(2):587-94.
- Teramura, T.; Kawatani, M.; Maruyama, T. (2000) Prostaglandin E1 facilitate primary afferent activity from the urinary bladder in the rat using selective EP1-receptor antagonist (ONO-8711). *BJU Int* 86 (supl. 3): Abst P6.3.19
- L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry*, 6<sup>a</sup> ed., p. 477, Pearson/Prentice Hall, Upper Saddle River, Nueva Jersey, EE.UU., 2005.
- 15 Watanabe K, Kawamori T, Nakatsugi S, Ohta T, Ohuchida S, Yamamoto H, Maruyama T, Kondo K, Ushikubi F, Narumiya S, Sugimura T, Wakabayashi K. (1999) Role of the prostaglandin E receptor subtype EP1 in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 59(20):5093-5096.
- 20 Wilbraham D., Masuda T., Deacon S., Kuwayama T., Vincent S. (2010) Safety, tolerability and pharmacokinetic of multiple ascending doses of the ep-1 receptor antagonist ono-8539, a potential new and novel therapy to overactive bladder in healthy young and elderly subjects *Eur Urol suppl.* 9(2):250.
- Woodward DF, Regan JW, Lake S, Ocklind A. (1997) The molecular biology and ocular distribution of prostanoid receptors. *Surv Ophthalmol.* 41 supl. 2:S15-21.
- Zhang M, Ho HC, Sheu TJ, Breyer MD, Flick LM, Jonason JH, Awad HA, Schwarz EM, O'Keefe R.J.J (2011) EP1(-/-) mice have enhanced osteoblast differentiation and accelerated fracture repair. *Bone Miner Res.* 26(4):792-802.
- 25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:

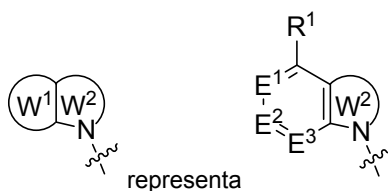


en la que:

- 5  $W^1$  es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que  $W^1$  está sustituido con un  $R^1$  y opcionalmente sustituido con uno o más  $R^2$ ;
- $W^2$  es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 átomo de N y puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; en la que dicho anillo es aromático, saturado o parcialmente insaturado, y que está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^3$ ;
- 10  $R^1$  es  $-R^6-R^7$ ;
- cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , CN,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{15}$  y  $-SO_2R^{15}$ ;
- cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , hidroxialquilo- $C_{1-6}$ , -alquilenilo- $C_{1-4}-OR^{14}$ , -alquenileno- $C_{2-4}-COOH$ , =O y CN;
- 15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo- $C_{1-6}$ , o ambos  $R^4$  junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo- $C_{3-6}$ ;
- $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , -OH, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-SO_2R^{15}$ ;
- 20  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -alquilenilo- $C_{1-4}$ -, -O-alquilenilo- $C_{1-4}$ - y -alquenileno- $C_{2-4}$ -;
- $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ , 5-tetrazolilo,  $-OPO_3H_2$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-CONR^{12}R^{12}$ ,  $-CONH-SO_2R^{12}$ ,  $-NR^{14}CONR^{14}-SO_2R^{15}$  y  $-SO_2-NHCOR^{15}$
- 25 Y se selecciona del grupo que consiste en -alquilenilo- $C_{2-4}$ -, -O-alquilenilo- $C_{1-4}$ -, -alquenileno- $C_{2-4}$ -, -alquilenilo- $C_{1-4}-O$ -,  $-NR^{13}$ -alquilenilo- $C_{1-4}$ - y -alquilenilo- $C_{1-4}-NR^{13}$ -;
- B se selecciona del grupo que consiste en alquilo- $C_{2-6}$ , alquenilo- $C_{2-6}$  y Cy, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^8$ ;
- cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$ , alquilo- $C_{1-6}$ , -OH, -CN,  $-CH_2OR^{14}$  y  $-CONR^{12}R^{12}$ ;
- 30 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $CR^{10}$  y N;
- cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , -O-alquilo- $C_{1-6}$ , -O-haloalquilo- $C_{1-6}$  e hidroxialquilo- $C_{1-6}$ ;
- $R^{11}$  es  $CR^5$  o N,
- 35 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ ,  $-NR^{14}R^{14}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;
- cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$  y cicloalquilo- $C_{3-6}$ ;
- cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo- $C_{1-6}$ ;
- cada  $R^{15}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo- $C_{1-6}$ ;

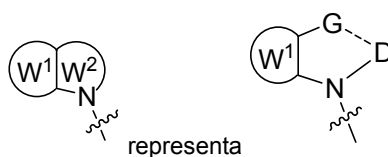
Cy es un anillo policíclico de 8-12 miembros o monocíclico de 3-6 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y que puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado y en el que uno o más átomos de C o S en Cy pueden oxidarse para formar CO, SO o SO<sub>2</sub>;

- 5 con la condición de que cuando W1 y W2 son un bencimidazol, R6 y R7 no sean al mismo tiempo respectivamente un -O-alkileno-C<sub>1-4</sub> y un -CO<sub>2</sub>H o de que R<sup>7</sup> no sea -CONH-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;
- y las sales y solvatos del mismo.
2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que cada R<sup>9</sup> es CR<sup>10</sup> y cada R<sup>10</sup> es H.
3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada R<sup>4</sup> es H.
- 10 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Y es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-, preferiblemente -O-CH<sub>2</sub>-.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>11</sup> es CR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y haloalquilo-C<sub>1-6</sub>.
- 15 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que B es fenilo, cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>, alquilo-C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o es un heterociclo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N que puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que B es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R<sup>8</sup>.
- 20 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que



en la que E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> y E<sup>3</sup> son CR<sup>2</sup>; o uno de E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> o E<sup>3</sup> es N y los otros son CR<sup>2</sup>; o dos de E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> o E<sup>3</sup> son N y el otro es CR<sup>2</sup>.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que



25

en la que G se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OCR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OCR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup> y N;

D se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup> y N;

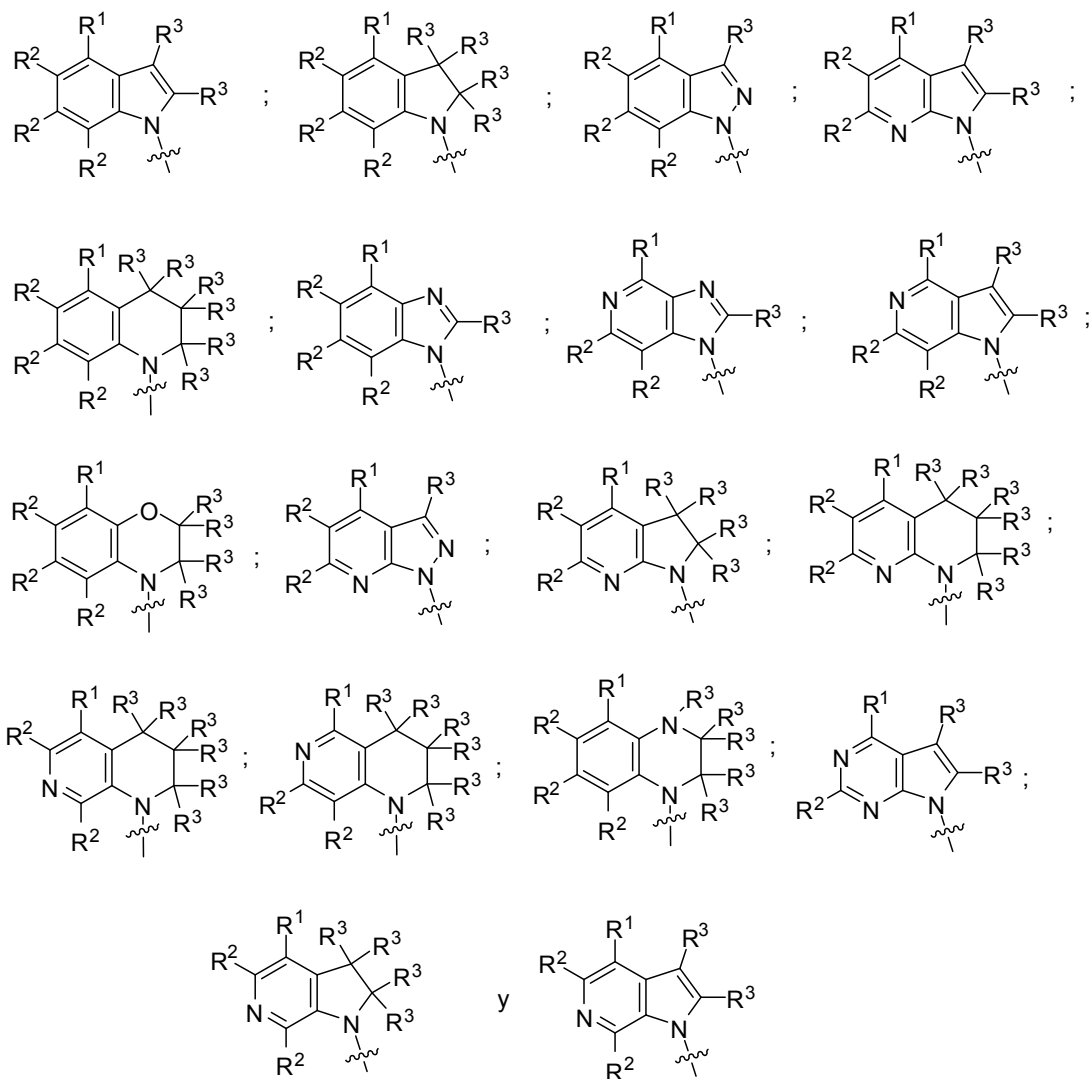
-- -- representa un enlace sencillo o un doble enlace.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que



30

se selecciona del grupo que consiste en

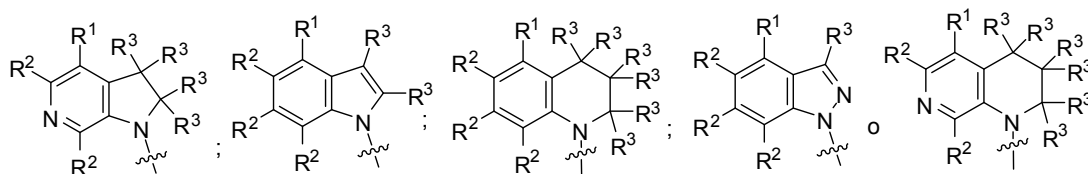


11. El compuesto según la reivindicación 10 en el que



representa

5



12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>6</sup> es un enlace directo y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

10 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y halógeno y cada R<sup>3</sup> es H.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

## ES 2 629 481 T3

- ácido (E)-1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5    • ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10   • ácido 1-(4-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,5,6-tetrafluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 15   • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 20   • ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2,3,4-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(1-(2,4-difluorofenil)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25   • ácido 1-(5-bromo-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(3-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 30   • ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 35   • ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,



## ES 2 629 481 T3

- ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,5-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5   • ácido 1-(3-bromo-5-cloro-2-((2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((3,5-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)etil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10   • ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 15   • ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 20   • ácido 1-(5-bromo-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-bromo-2,6-difluorobencil)oxi)-5-clorobencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(3,5-dicloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 25   • ácido 1-(5-bromo-2-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-((3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenil)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 30   • ácido 1-(5-fluoro-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 35   • ácido 1-(5-bromo-2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,

## ES 2 629 481 T3

- ácido 1-(5-fluoro-2-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-5-carboxílico,
- ácido (E)-3-(1-(2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- 10 • ácido (E)-3-(1-(5-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido (E)-3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)acrílico,
- ácido 2-((1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- 15 • ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- ácido 2-((1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-indol-4-il)oxi)acético,
- ácido 1-(2-(benciloxi)-5-bromobencil)-1H-indol-6-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-6-carboxílico,
- ácido 3-(1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-il)propanoico,
- 20 • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 7-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico,
- ácido 7-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-{2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metoxibencil}-1H-indol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-[5-cloro-2-(ciclohexilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(ciclopentilmetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 35 • ácido 1-(5-cloro-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,

- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico
- ácido 1-(2-isobutoxibencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- 5 • ácido 1-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 10 • ácido 4-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-(benciloxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 15 • ácido 4-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 20 • ácido 1-(2-((2-clorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-fluorobencil)oxi)-5-metilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2-clorobencil)oxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-cloro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-propoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-7-fluoro-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 35 • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,

- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 5   • ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 10   • ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 15   • ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido (E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 20   • ácido (E)-3-(2-carboxilatovinil)-1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- 25   • ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-5-fluorobencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)indolin-4-carboxílico,
- 30   • ácido 1-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclobutilmetoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(1,2-dimetilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- 35   • ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,

- ácido 1-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(2-metilprop-2-enil)oxi]bencil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoropropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- 5 • ácido 1-(5-cloro-2-[[2-(fluorometil)prop-2-enil]oxi]bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfónico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfónico,
- ácido 1-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfónico,
- N-((1-(5-cloro-2-((2,4-difluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida,
- 10 • N-((1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)sulfonil)acetamida,
- ácido 1-(5-cloro-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopentiloxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- 15 • ácido 1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-metilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-fluoro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- 20 • ácido 4-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 4-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(3-metoxipropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-metoxietoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- 25 • ácido 1-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(neopentiloxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido (S)-1-(5-cloro-2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)bencil)indolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- 30 • ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico,
- ácido 1-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-ciclopropilbencil)-1H-indazol-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bencil)-3-(metoximetil)-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-etilbencil)oxi]bencil}-1H-indol-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,
- 35 • ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,

- ácido 1-[5-cloro-2-(ciclobutiloxi)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 5 • ácido 1-[5-cloro-2-[(4-clorobencil)oxi]bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(2-fluorobencil)oxi]bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-fluorobencil)oxi]bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxílico,
- 10 • 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-4-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina,
- ácido 8-[5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxílico,
- ácido 8-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- 15 • ácido 1-[5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]bencil]-1H-indol-4-carboxílico,
- 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida,
- 20 • 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida,
- 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida,
- 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxamida,
- 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxamida,
- 25 • 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxamida,
- N-({1-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il}amino)carbonil)metanosulfonamida,
- 30 • 1-[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carboxamida
- ácido 1-[5-cloro-2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[2-[(2,4-difluorobencil)oxi]bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico,
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- 35 • ácido 1-[2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-fluorobencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-(2-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
- ácido 1-[2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluorobencil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-carboxílico

- ácido 1-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-metilbencil}-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftiridin-5-carboxílico
  - ácido 4-(2-ciclobutoxi-5-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico
  - ácido 1-{5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]bencil}-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-carboxílico
  - ácido 1-(5-cloro-2-ciclobutoxibencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico
- 5
- ácido 1-(5-cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)bencil)-2-oxoindolin-4-carboxílico

y las sales y solvatos de los mismos.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como medicamento.

10 16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP1 donde la enfermedad o los trastornos comprenden dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña; trastornos relacionados con motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento tumoral metastásico; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre tal como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otras problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas.

15

20

25

17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 16 en el que la enfermedad o los trastornos comprenden dolor, dolor relacionado con inflamación incluyendo dolor de cuello y lumbar, dolor óseo, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones químicas corrosivas y por radiación y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en brotes; migraña.

30

18. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o portador farmacéuticamente aceptable.