

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 258**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/502</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/517</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4192</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2012 PCT/JP2012/076771**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13058258**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 12840990 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2772484**

54 Título: **Compuesto heterocíclico bicíclico**

30 Prioridad:

**18.10.2011 JP 2011228822**

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

**08.11.2017**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome  
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAKAMI, SHIMPEI;  
SAKURAI, MINORU;  
KAWANO, NORIYUKI;  
SUZUKI, TAKAYUKI;  
SHIRAIISHI, NOBUYUKI;  
HAMAGUCHI, WATARU;  
SEKIOKA, RYUICHI;  
MORITOMO, HIROYUKI y  
MORITOMO, AYAKO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 641 258 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

Compuesto heterocíclico bicíclico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico bicíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar enfermedades relacionadas con 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) tales como demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II) y resistencia a la insulina.

15 **Técnica anterior**

Los glucocorticoides se producen a partir de la glándula suprarrenal. Además, los glucocorticoides se convierten en una forma activa a partir de una forma inactiva a nivel tisular y actúan por medio de su receptor.

La 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD) es una enzima que cataliza esta conversión y se sabe que existen dos subtipos de la enzima. La 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) es una enzima que convierte la forma inactiva en la forma activa y se expresa altamente en el hígado y la 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) es una enzima que convierte la forma activa en la forma inactiva y se expresa altamente en los riñones.

Se sabe también que la 11 $\beta$ -HSD1 se expresa altamente en el cerebro, pero la 11 $\beta$ -HSD2 prácticamente no se expresa en el cerebro (Thekkepat C. Sandeep *et al.*, Proceedings of the National Academy of Science, 2004, vol. 101, págs. 6734-6739).

En cuanto a la relación entre los glucocorticoides y los pacientes con demencia, se han confirmado el aumento en el nivel de glucocorticoides activos (cortisol) en la saliva o sangre en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Giubilei F. *et al.*, Journal of neuroscience research, 2001, vol. 66, págs. 262-265, Zeynel A Erkut *et al.*, Neuropsychopharmacology, 2004, vol. 29, págs. 152-157), la correlación entre el trastorno del eje HPA (John G. Csernansky *et al.*, The American journal of Psychiatry, 2006, vol. 163, págs. 2164-2169) así como el nivel de cortisol y el valor de índice de atrofia cerebral y similares (Giubilei F. *et al.*, Journal of neuroscience research, 2001, vol. 66, págs. 262-265). Además, se ha confirmado que la administración de una preparación de glucocorticoides o cortisol a un individuo sano o un paciente con enfermedad de Alzheimer induce trastorno del lenguaje o trastorno de la memoria (A. H. Young *et al.*, Psychopharmacology, 1999, vol. 145, págs. 260-266, P. S. Aisen *et al.*, Neurology, 2000, vol. 54, págs. 588-593). Además, en cuanto a la relación entre 11 $\beta$ -HSD1 y la cognición, se ha notificado una acción de mejora de la memoria verbal mediante la administración de inhibidor de 11 $\beta$ -HSD no selectivo a un paciente con diabetes mellitus de tipo II (Thekkepat C. Sandeep *et al.*, Proceeding of National Academy of Science, 2004, vol. 101, págs. 6734-6739), así como una acción de mejora del trastorno cognitivo en un ratón deficiente en 11 $\beta$ -HSD1 de edad avanzada (Joyce L., W. Yau *et al.*, Proceeding of the National Academy of Science, 2001, vol. 98, págs. 4716-4721) y similares.

A este respecto, se espera que el inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 suprima la acción de los glucocorticoides en el cerebro inhibiendo la conversión de glucocorticoides en el tipo activo y por consiguiente remedie el trastorno cognitivo inducido por los glucocorticoides.

Además de demencia, también se espera que el inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 mejore trastornos centrales tales como esquizofrenia (X. Y. Zhang *et al.*, Neuropsychopharmacology, 2005, vol. 30, págs. 1532-1538), depresión (Bernard J. Carroll *et al.*, Archives of General Psychiatry, 1981, vol. 38, págs. 15-22), ansiedad (Veen G. *et al.*, Metabolism, 2009, vol. 58, págs. 821-827), trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Charney D. S. *et al.*, Archives of General Psychiatry, 1993, vol. 50, págs. 295-305), déficit de atención/trastorno de hiperactividad (TD/AH) (Hong H.J. *et al.*, Yonsei Medical Journal, 2003, vol. 44, págs. 608-614), trastorno de angustia (Angelika E. *et al.*, Neuropsychopharmacology, 2006, vol. 31, págs. 2515-2522), trastorno del sueño (Andersen M. L. *et al.*, Journal of sleep research, 2005, vol. 14, págs. 83-90), que están estrechamente relacionados con el estrés y muestran el trastorno del eje HPA o el aumento en el nivel de cortisol en plasma.

Además, en cuanto a la relación entre 11 $\beta$ -HSD1 y enfermedades metabólicas, se conoce la actividad aumentada de 11 $\beta$ -HSD1 en el tejido adiposo de un individuo obeso (Rask E. *et al.*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001, vol. 86, págs. 1418-1421) y se notifica que la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 está estrechamente correlacionada con IMC como el índice de obesidad, HOMA-IR como el índice de resistencia a la insulina y el nivel de glucosa en sangre en ayunas (Lindsay R. S. *et al.*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, vol. 88, págs. 2738-2744). También se notifica que un ratón transgénico que sobreexpresa 11 $\beta$ -HSD1 de una manera selectiva para tejido adiposo muestra un aumento en el nivel de glucocorticoides en el tejido adiposo y resistencia a

la insulina, obesidad por grasa visceral, hiperlipidemia e hipertensión (Masuzaki H. *et al.*, Science, 2001, vol. 294, págs. 2166-2170, Masuzaki H. *et al.*, The Journal of Clinical Investigation, 2003, vol. 112, págs. 83-90) y que un ratón deficiente en 11 $\beta$ -HSD1 muestra una mejora en la tolerancia a la glucosa, una disminución en los niveles de triglicéridos en sangre y un aumento en los niveles de colesterol HDL (Morton N. M. *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 2001, vol. 276, págs. 41293-41300).

A este respecto, se espera que un inhibidor selectivo de 11 $\beta$ -HSD1 suprima la acción de los glucocorticoides en un tejido inhibiendo la conversión de glucocorticoides en el tipo activo y por consiguiente remedie anomalías metabólicas tales como hiperglucemia, resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión inducidas por los glucocorticoides.

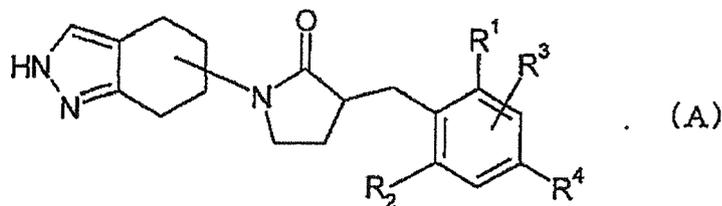
También se notifica que un inhibidor no selectivo de 11 $\beta$ -HSD, carbenoxolona, mejora la secreción deficiente de insulina provocada por la adición de glucocorticoides inactivos en células  $\beta$  pancreáticas de ratón (Davani B. *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 2000, vol. 275, págs. 34841-34844), de modo que el inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 tiene la posibilidad de mejorar no solo la resistencia a la insulina sino también la hiperglucemia promoviendo la secreción de insulina.

Además, se notifica que un compuesto de triazol que tiene la acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1 es eficaz en un modelo de ligadura de nervios raquídeos como modelo animal de dolor neuropático y un modelo animal de fibromialgia provocada por la administración de reserpina repetida (documento de patente 1), de modo que se espera que el inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 sea eficaz para tratar dolor, particularmente dolor neuropático y fibromialgia.

Los ejemplos de otras enfermedades relacionadas con 11 $\beta$ -HSD1 incluyen osteoporosis (Cooper M. S. *et al.*, Bone, 2000, vol. 27, págs. 375-381) y glaucoma (Rauz S. *et al.*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2001, vol. 42, págs. 2037-2042) y se espera que el inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 sea eficaz para mejorar estas enfermedades.

El documento de patente 2 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) tiene la acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1 y es útil para tratar enfermedades tales como enfermedades diabéticas y síndrome metabólico. Sin embargo, en el compuesto, el resto que corresponde a la amida de la presente solicitud es una amida cíclica.

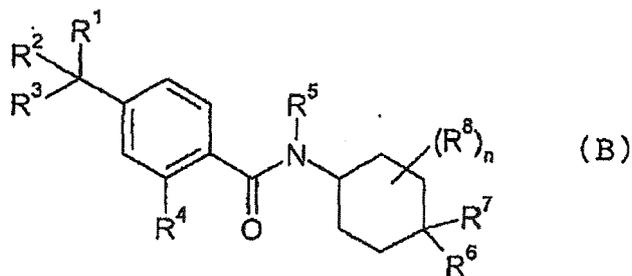
[Fórm. Quím. 1]



(véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

El documento de patente 3 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) tiene la acción de regular hidroxisteroide deshidrogenasas tales como 11 $\beta$ -HSD1 y es útil para tratar un gran número de enfermedades incluyendo diabetes, síndrome metabólico y demencia. Sin embargo, este compuesto no incluye un anillo que corresponde al anillo A de la presente solicitud.

[Fórm. Quím. 2]

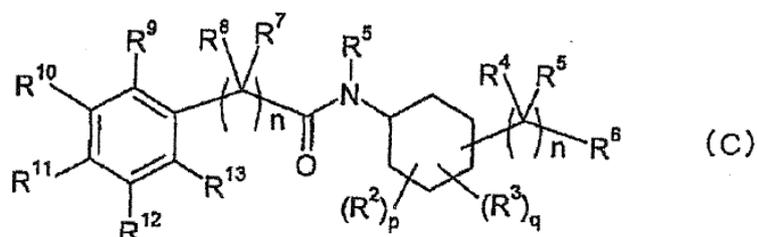


(véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

El documento de patente 4 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C) tiene una acción inhibitoria frente a 11 $\beta$ -HSD1, 11 $\beta$ -HSD2, 17 $\beta$ -HSD3 y similares y es útil para tratar un gran número de enfermedades incluyendo diabetes, síndrome metabólico y demencia. Sin embargo, este compuesto no incluye un anillo que corresponde al anillo A de la presente solicitud.

5

[Fórm. Quím. 3]

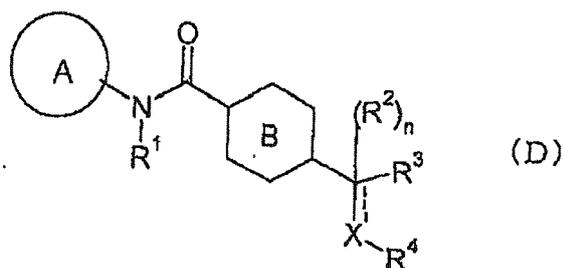


10 (véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

El documento de patente 5 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (D) tiene la acción de regular un receptor de TRPV1 y es útil para tratar dolor. Sin embargo, este documento no da a conocer la acción inhibitoria de 11 $\beta$ -HSD1 y la utilidad del compuesto con respecto a la demencia.

15

[Fórm. Quím. 4]

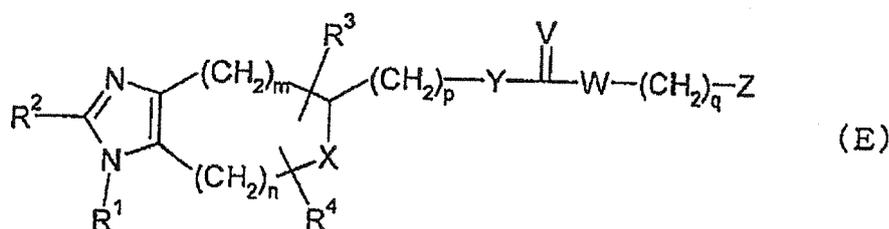


20 (véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

El documento de patente 6 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (E) tiene la acción de regular un receptor H3 de histamina y es útil para tratar un gran número de enfermedades incluyendo obesidad, diabetes y enfermedad de Alzheimer.

25

[Fórm. Quím. 5]

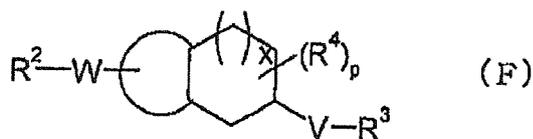


30 (véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

El documento de patente 7 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (F) tiene la acción de regular esteroil-CoA desaturasa y es útil para tratar hiperlipidemia, enfermedades circulatorias, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares. Sin embargo, el documento no hace divulgaciones acerca de la acción inhibitoria de 11 $\beta$ -HSD1 y utilidad del compuesto con respecto a la demencia.

35

[Fórm. Quím. 6]

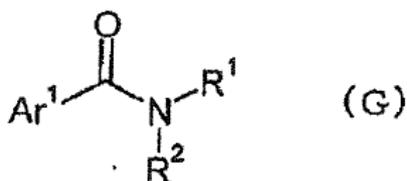


(véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

- 5 El documento de patente 8 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (G) tiene la acción de regular un receptor de C5A y es útil para tratar diversas enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunológicas. Sin embargo, el documento no da a conocer la acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1.

[Fórm. Quím. 7]

10

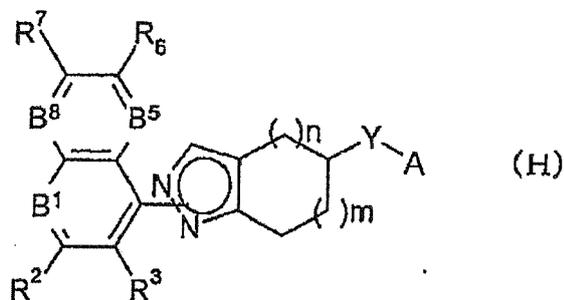


(véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

- 15 El documento de patente 9 da a conocer que un compuesto representado por la siguiente fórmula (H) tiene una actividad antibacteriana y es útil para tratar infección. Sin embargo, el documento no da a conocer la acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1 y la utilidad del compuesto con respecto a la demencia.

[Fórm. Quím. 8]

20



(véase el boletín correspondiente para los símbolos en la fórmula)

25 **Técnica relacionada**

Documentos de patente

30 Documento de patente 1: Documento de publicación internacional WO2012/033070

Documento de patente 2: Documento de publicación internacional WO2007/124254

Documento de patente 3: Documento de publicación internacional WO2007/145834

35 Documento de patente 4: Documento de publicación internacional WO2008/088540

Documento de patente 5: Documento de publicación internacional WO2007/069773

40 Documento de patente 6: Documento de publicación internacional WO01/068652

Documento de patente 7: Documento de publicación internacional WO2007/050124

Documento de patente 8: Documento de publicación internacional WO03/082826

Documento de patente 9: Documento de publicación internacional WO2006/105289

### Divulgación de la invención

#### 5 Problema técnico

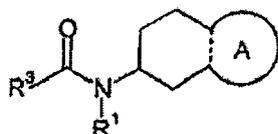
Problemas a resolver por la invención

10 La presente invención proporciona un compuesto novedoso que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar enfermedades relacionadas con 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 tales como demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II), resistencia a la insulina y similares.

#### 15 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron una investigación rigurosa con respecto a un compuesto que tiene acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1 que puede esperarse que mejore la demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II) y resistencia a la insulina. Como resultado, encontraron que un compuesto heterocíclico bicíclico (el heterociclo bicíclico se forma cuando un anillo de ciclohexano se fusiona con un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros que solo tiene un átomo de nitrógeno como heteroátomo) sustituido con un grupo acilamino tal como un grupo (hetero)arilamino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción inhibidora selectiva excelente frente a 11 $\beta$ -HSD1, completando de este modo la presente invención.

25 Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.



( I )

30 en la que:

el anillo bicíclico que se forma mediante el anillo A fusionado con el anillo adyacente es 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo;

35 R<sup>1</sup> representa ciclopropilo;

R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos respectivamente con un grupo seleccionado de grupo Q;

40 grupo Q es un grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>0</sup>, alquileno C<sub>1-6</sub>-OR<sup>0</sup>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, un grupo heterocíclico y alquileno C<sub>1-6</sub>-grupo heterocíclico, en el que el grupo arilo y heterocíclico en el grupo Q pueden estar sustituidos con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>0</sup>, u oxo; y

45 R<sup>0</sup> representa -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo

50 Además, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de tratamiento de demencia, esquizofrenia, depresión o dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia).

Además, el "sujeto" se refiere un ser humano u otros animales que requieren la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores. Como otra realización, el "sujeto" se refiere a un ser humano que requiere la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores.

55 Es decir, la presente invención se refiere a

60 (1) una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable;

(2) el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar la demencia, esquizofrenia, depresión o dolor.

Efectos de la invención

5 El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibitoria de 11 $\beta$ -HSD1 y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar la demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II), resistencia a la insulina y similares.

10 Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se describirá en detalle.

15 En la presente memoria descriptiva, "alquilo inferior" se refiere un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento, abreviado a C<sub>1-6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similares. Como otra realización, el alquilo inferior es alquilo C<sub>1-4</sub> y como todavía otra realización, el alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

20 "Alquileno inferior" se refiere a un alquileno C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metil metileno, etil etileno, 1,2-dimetil etileno, 1,1,2,2-tetrametil etileno o similares. Como otra realización, el alquileno inferior es alquileno C<sub>1-4</sub> y como todavía otra realización, el alquileno inferior es metileno, etileno, o trimetileno.

25 "Halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I.

"Halógeno-alquilo inferior" se refiere a un alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como otra realización, el halógeno-alquilo inferior es alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno y como todavía otra realización, el halógeno-alquilo inferior es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, o similares.

30 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo C<sub>3-10</sub> saturado que puede tener un puente. El cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares. Como otra realización, el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y como todavía otra realización, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

35 "Ariolo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo aromático C<sub>6-14</sub> de mono a tricíclico, por ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo o similares. Como otra realización, el ariolo es fenilo o naftilo y como todavía otra realización, el ariolo es fenilo.

40 Un "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, o, como otra realización, de 5 a 10 miembros de mono a tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. El heterociclo incluye un anillo saturado, un anillo aromático y grupos cíclicos formados cuando estos anillos están parcialmente hidrogenados. El azufre o nitrógeno como átomo de anillo pueden oxidarse para formar óxido o dióxido. El heterociclo es específicamente piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftilidilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidrotiopiranilo, indolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrocinolinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, cromanilo, cromenilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, quinuclidinilo o similares. Como otra realización, el heterociclo es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros de mono a bicíclico y como todavía otra realización, el heterociclo es piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, benzotienilo, indazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, oxetanilo, o tetrahidropiranilo.

55 "Heteroarilo" se refiere a, entre los "heterociclos" anteriores, a un grupo heterocíclico aromático de 5 a 15 miembros o, como otra realización, de 5 a 10 miembros mono a tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. El azufre o nitrógeno como átomo de anillo puede oxidarse para formar óxido o dióxido. El heteroarilo es específicamente piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, naftilidilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, carbazolilo, benzo[b,d]furanilo, benzo[b,d]tienilo, o similares. Como otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros de mono a bicíclico y como todavía otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6

miembros monocíclico. Como otra realización, el heteroarilo es piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, benzotienilo, o indazolilo.

El "heterociclo de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene solo un átomo de nitrógeno como heteroátomo" se refiere a, entre los "heterociclos" anteriores, a un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene solo de 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomos e incluye un anillo saturado, un anillo aromático y grupos cíclicos formados cuando estos anillos están parcialmente hidrogenados. El nitrógeno como átomo de anillo puede oxidarse para formar óxido. El heterociclo monocíclico es específicamente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo. Como otra realización, el heterociclo monocíclico es pirazolilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "puede estar sustituido" significa que un grupo no está sustituido o tiene de 1 a 5 sustituyentes. Además, la expresión "sustituido" significa que un grupo tiene de 1 a 5 sustituyentes. Cuando un grupo tiene una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los sustituyentes en el "arilo" o "heteroarilo" que pueden estar respectivamente sustituidos en  $R^3$  se seleccionan del siguiente grupo Q.

Grupo Q: halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior,  $-OR^0$ , alquileo inferior- $OR^0$ , -S-alquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico y alquileo inferior-grupo heterocíclico.

En este caso, el grupo arilo y heterocíclico en el grupo Q pueden estar sustituidos con halógeno, ciano, alquilo inferior,  $-OR^0$ , u oxo.

Los ejemplos de una realización preferida del sustituyente en el "arilo" o "heteroarilo" que puede estar respectivamente sustituido en  $R^3$  incluyen un grupo seleccionado de (i) fenilo o piridilo que pueden estar respectivamente sustituidos con halógeno o ciano, (ii) halógeno, (iii) alquilo inferior y (iv) -O-alquilo inferior.

Se mostrarán a continuación realizaciones preferidas del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I).

(1) Un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo, indolilo, o indazolilo que pueden estar sustituidos respectivamente con un grupo seleccionado de grupo Q,

como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) fenilo o piridilo que pueden estar sustituidos respectivamente con halógeno o ciano, (ii) halógeno, (iii) alquilo inferior y (iv) -O-alquilo inferior; como todavía otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo que puede estar sustituido con fenilo sustituido con halógeno o ciano y puede estar sustituido además con halógeno; como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo que puede estar sustituido con fenilo sustituido con halógeno o ciano en la posición 4 y puede estar sustituido además con halógeno; y como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo que puede estar sustituido con 2-cianofenilo que puede estar sustituido con halógeno en la posición 4 y puede estar sustituido además con halógeno,

como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo sustituido con alquilo inferior o -O-alquilo inferior; y como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa fenilo sustituido con -O-alquilo inferior,

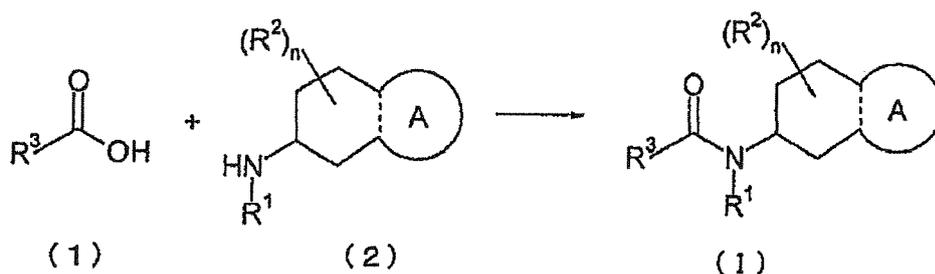
como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa indolilo que puede estar sustituido con alquilo inferior o -O-alquilo inferior y como otra realización, un compuesto en el que  $R^3$  representa indol-4-ilo que puede estar sustituido con alquilo inferior o -O-alquilo inferior.

Los ejemplos de compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

un compuesto seleccionado de un grupo que consiste en (-)-N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida, (-)-2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida, N-ciclopropil-1-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida, N-ciclopropil-7-metoxi-1-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida, 2'-ciano-N-ciclopropil-4'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida, 2'-ciano-N-ciclopropil-3-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida, N-ciclopropil-2',6'-difluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida, N-ciclopropil-4-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)benzamida y N-ciclopropil-4-isopropoxi-2-metoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto de la fórmula (I) puede tener tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describe solo en una forma de isómero en algunos casos. Sin embargo, la presente invención incluye otros tautómeros e isómeros geométricos, isómeros independientes, o una mezcla de estos. Se describe 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo como un tautómero de uno de los siguientes (A) y (B) en la presente memoria descriptiva, pero también se incluyen tautómeros de tanto (A)





Puede obtenerse un compuesto (1) de la presente invención a partir de una reacción de amidación entre un compuesto (1) y un compuesto (2).

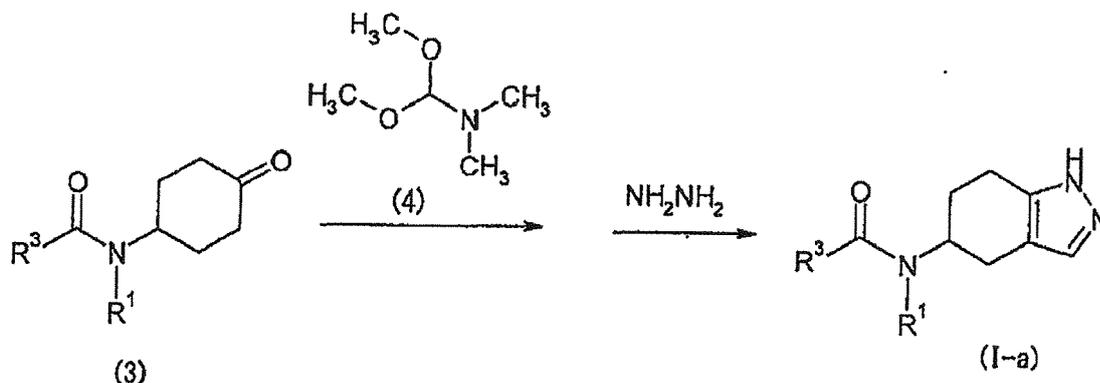
En esta reacción, los compuestos (1) y (2) se usan en cantidades iguales, o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso con respecto al otro. Se agita una mezcla de estos generalmente durante de 0,1 horas a 5 días de enfriamiento a calentamiento preferiblemente a de -20°C a 60°C en un disolvente inactivo a la reacción en presencia de un agente de condensación. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua y una mezcla de estos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, azida de difenilfosfato y oxiclورو de fósforo y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5,-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU), pero la presente invención no se limita al mismo. Es preferible usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol) en algunos casos para la reacción. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, o hidróxido de potasio, en términos de hacer que la reacción se realice con suavidad.

Además, también es posible usar un método de convertir ácido carboxílico (1) en un derivado reactivo y luego hacer reaccionar este con amina (2). Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo, anhídridos de ácido mixtos obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con cloroformiato de isobutilo o similares y ésteres activos obtenidos cuando el ácido carboxílico se condensa con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción entre estos derivados reactivos y el compuesto (2) puede realizarse en un disolvente inactivo a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, o éteres, de enfriamiento a calentamiento preferiblemente a de -20°C a 60°C.

Además, si el anillo A es pirazol, en algunos casos es eficaz realizar una reacción usando el compuesto (2) protegido con un grupo protector tal como etoxicarboniloxilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, o benciloximetilo y luego realizar la desprotección, para obtener el compuesto (1) de la presente invención. En cuanto a la reacción de desprotección, puede usarse por ejemplo, el método dado a conocer en Wuts (P. G. M. Wuts) y Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)".

(Procedimiento de preparación 2)

[Fórm. Quím. 12]



Puede obtenerse un compuesto (I-a) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto (3) con un compuesto (4) y luego produciendo una reacción de ciclación entre el producto e hidrazina.

La reacción entre el compuesto (3) y compuesto (4) puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina, usando el compuesto (3) y el compuesto (4) en cantidades iguales, o usando uno de los compuestos en una cantidad en exceso con respecto al otro, sin usar un disolvente o en un disolvente inactivo a la reacción, bajo calentamiento. El disolvente no está particularmente limitado siempre que sea un disolvente inactivo a la reacción, pero pueden usarse por ejemplo, éteres, hidrocarburos aromáticos y similares.

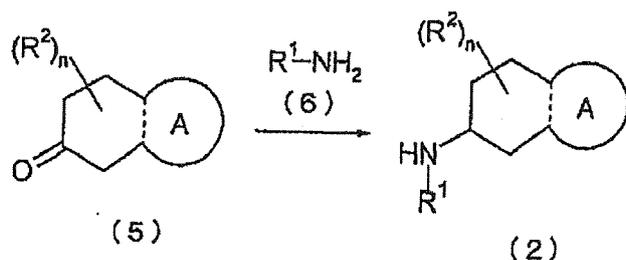
La reacción de ciclación entre el producto obtenido de la reacción entre el compuesto (3) y compuesto (4) e hidrazina puede realizarse sin usar un disolvente o en un disolvente inactivo a la reacción, bajo calentamiento. El disolvente no está particularmente limitado siempre que sea un disolvente inactivo a la reacción, pero pueden usarse por ejemplo, éteres, hidrocarburos aromáticos, alcoholes tales como metanol y etanol, agua y similares.

Además, pueden prepararse también algunos de los compuestos representados por la fórmula (1) a partir del compuesto de la presente invención obtenido de la manera anterior, combinando de manera arbitraria etapas que un experto en la técnica puede emplear, tales como acilación, una reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y amidación.

Los materiales de partida usados para preparar el compuesto de la presente invención pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente método, el método descrito en el ejemplo de preparación descrito más adelante, métodos conocidos, o métodos claramente conocidos para un experto en la técnica, o aplicando métodos modificados de estos.

(Síntesis del material de partida 1)

[Fórm. Quím. 13]

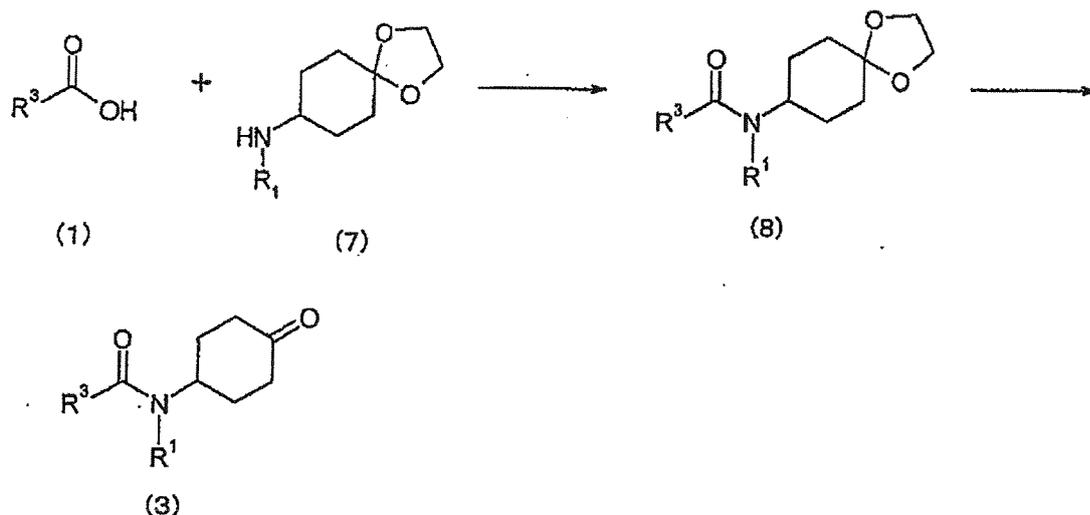


Puede obtenerse el compuesto (2) a partir de una reacción de aminación reductora entre un compuesto (5) y un compuesto (6).

En esta reacción, el compuesto (5) y el compuesto (6) se usan en cantidades iguales, o uno de estos compuestos se usa en una cantidad en exceso con respecto al otro. Se agita una mezcla de estos generalmente durante de 0,1 horas a 5 días a desde  $-45^\circ C$  hasta calentamiento bajo reflujo, preferiblemente a desde  $0^\circ C$  hasta temperatura ambiente en un disolvente inactivo a la reacción, en presencia de un reductor. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano y una mezcla de estos. Los ejemplos del reductor incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y similares. Es preferible realizar la reacción en presencia de un agente de deshidratación tal como tamices moleculares o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, o un complejo de isopropóxido de titanio (IV) en algunos casos. Dependiendo de la reacción, se genera una imina mediante la condensación de los compuestos (5) y (6) y puede aislarse como producto intermedio estable en algunos casos. En este caso, puede obtenerse el compuesto (2) mediante una reacción de reducción del producto intermedio de imina. Además, en vez de tratar los compuestos con el reductor, es posible realizar la reacción en un disolvente tal como metanol, etanol, o acetato de etilo en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico usando un catalizador de reducción (por ejemplo, paladio-carbono o Níquel-Raney). En este caso, es preferible realizar la reacción en una atmósfera de hidrógeno de presión normal a 50 atm, de enfriamiento a calentamiento.

(Síntesis del material de partida 2)

[Fórm. Quím. 14]



Puede obtenerse un compuesto (3) preparando un compuesto (8) produciendo la amidación entre el compuesto (1) y el compuesto (7) y luego desprotegiendo el cetal del compuesto (8).

5 La reacción de amidación puede realizarse de la misma manera que en el procedimiento de preparación 1.

Para la desprotección del cetal, puede usarse el método dado a conocer en Wuts (P. G. M. Wuts) y Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)".

10 El compuesto de la fórmula (I) se aísla como compuesto libre, una sal del mismo, hidrato, solvato, o sustancia polimórfica y se purifica. La sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante una reacción de preparación de sal usando un método común.

15 El aislamiento y la purificación se realizan aplicando operaciones químicas generales tales como extracción, cristalización fraccionada y diversos tipos de cromatografía de fraccionamiento.

20 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando compuestos de partida apropiados, o pueden separarse usando las diferencias en las características fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, se obtiene un isómero óptico mediante resolución óptica general (por ejemplo, cristalización fraccionada para obtener una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activos o cromatografía usando una columna quiral) de una mezcla racémica, o pueden prepararse a partir de un compuesto de partida apropiado que sea ópticamente activo.

25 Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) mediante la siguiente prueba.

Método de prueba 1: Prueba para medir la actividad inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1/11 $\beta$ -HSD2 humana

30 Se midió la actividad inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1 en el siguiente orden. Además, se realizó un ensayo y reacción enzimática usando una placa de 384 pocillos. Se preparó la enzima según un documento (Walquer E. A. *et al.*, Journal of Biological Chemistry, 2001, vol. 276, págs. 21343-21350). Se realizó la reacción de manera que se añadieron diversas concentraciones de compuestos de prueba a un líquido de reacción que incluye un tampón de ácido fosfórico 10 mM (pH 6,6), cortisona 200 nM, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida 40  $\mu$ M (NADPH) y 11 $\beta$ -HSD1 humana recombinante, seguido por la incubación durante una hora a temperatura ambiente (10  $\mu$ l/pocillo). Se disolvió el compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) y se ajustó la concentración de DMSO para que fuese el 1% en el líquido de reacción. Tras la reacción enzimática, se detectó cortisol usando fluorescencia a tiempo resuelto homogénea (HTRF) para medir la actividad inhibidora enzimática. Se añadieron respectivamente cortisol etiquetado con XL-665 que incluye carbenoxolona 400  $\mu$ M y un anticuerpo de cortisol etiquetado con criptato (CIS bio international) a la placa a 5  $\mu$ l/pocillo, seguido por incubación durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se midió la intensidad de fluorescencia usando un fluoroespectrómetro (nombre comercial: Discovery, fabricado por PerkinElmer Inc.), calculando de este modo la actividad inhibidora enzimática a partir de la razón de intensidad de fluorescencia entre dos longitudes de onda (665 nm/620 nm).

45 Se midió la actividad inhibidora de 11 $\beta$ -HSD2 de la misma manera que en la medición de la actividad inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1, excepto por las condiciones de la reacción enzimática. Se realizó la reacción enzimática de manera que se añadieron diversas concentraciones de sustancias de prueba a un líquido de reacción que incluye tampón de tris-ácido clorhídrico 40 mM (Tris-HCl) (pH 8,0), cortisol 200 nM, nicotinamida adenina dinucleótido 200  $\mu$ M (NAD) y 11 $\beta$ -HSD2 humana recombinante, seguido por incubación durante 2 horas a 37°C (10  $\mu$ l/pocillo).

Se calcularon los resultados de las mediciones obteniendo el promedio de los valores de tres pocillos en las mismas condiciones. Se consideró la razón obtenida cuando se añadió DMSO en vez del compuesto de prueba como el 0% y se consideró la razón obtenida cuando no se añadió 11β-HSD1 u 11β-HSD2 como el 100%, por lo que se calculó una concentración a la que el compuesto de prueba suprime la actividad enzimática en el 50% como CI<sub>50</sub> de la actividad inhibitora del compuesto.

Los valores CI<sub>50</sub> de compuestos típicos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla 1. Además, ej. representa número de ejemplo.

10

[Tabla 1]

Ej.	11β-HSD1 humana (CI <sub>50</sub> /μM)	11β-HSD2 humana (CI <sub>50</sub> /μM)
1	0,048	>30
5	0,056	
7-1	0,018	>3
8-1	0,026	>30
27	0,062	>3
30*	0,028	>3
81	0,024	>30
132	0,038	>30
159	0,040	>30
176	0,088	
190	0,025	
216	0,043	
228	0,053	
237	0,040	

\* Ejemplo de referencia

15 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que algunos de los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibitora potencial frente a 11β-HSD1 y la actividad inhibitora de 11β-HSD1 es selectiva en comparación con 11β-HSD2.

20 Método de prueba 2: Prueba para el trastorno de comportamiento de alternancia espontáneo inducido por escopolamina

Se administraron por vía oral fármacos de prueba a ratones ddY machos de 5 a 7 semanas de edad. 10 minutos después, se administró por vía intraperitoneal escopolamina a los animales a 0,5 mg/kg. 20 minutos después, se puso el animal en un laberinto en forma de Y que tiene brazos con la misma longitud y que se extienden en tres direcciones y se dejó que explorase libremente durante 8 minutos. Durante la exploración, se contó el comportamiento de alternancia de brazos espontáneo (entrando brazos diferentes 3 veces consecutivas) para calcular la tasa de alternancia espontánea (comportamiento de alternancia espontánea/(número de veces de entrada-2)x100), juzgando de este modo la eficacia del fármaco.

30 Los resultados de compuestos típicos de la presente invención se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Ej.	Dosis que mejora la tasa de alternancia espontánea mínima (mg/kg)
7-1	1,0
8-1	0,3

35 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que algunos de los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar la demencia.

Método de prueba 3: Prueba para el modelo de ligadura de nervios raquídeos

40 Se realizó esta prueba según Pain, 1992, vol. 50, págs. 355-363. Se ejercitó la piel y el músculo en la región lumbar de ratas (SD, macho, de 5 a 6 semanas de edad) bajo anestesia con pentobarbital y se retiró un proceso inverso L6 lumbar para exponer los nervios lumbares. Se ligaron los nervios raquídeos L5 y L6 con un hilo de seda y luego se suturó la herida. Se realizó el procedimiento en el lado izquierdo. Además, en el caso de pseudo-operación, se suturó la herida sin realizar ligadura de nervios.

45 Se evaluó la eficacia del fármaco en los días posoperatorios 7 a 12 mediante la prueba del cabello de von Frey. Se calculó el umbral de la respuesta de retracción según Journal of Neuroscience Methods, 1994, vol. 53, págs. 55-63.

Usando 8 tipos de filamentos de von Frey (de 0,41 g a 15,14 g), se estimuló la planta de las extremidades inferiores de la rata y se determinó el umbral del 50% de respuesta de retracción mediante un método de altibajos. La prueba empezó desde 2,04 g de un filamento y cuando se confirmó la respuesta de retracción de la extremidad, se consideró como "respuesta".

5 El día antes de la evaluación de la eficacia del fármaco, se seleccionaron de antemano los animales que mostraban reducción en el umbral a través de la prueba del cabello de von Frey y se agruparon los animales de manera que se redujera la diferencia en el promedio del umbral entre los respectivos grupos.

10 Se suspendió la sustancia de prueba en una disolución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 1 hora antes de la evaluación de la eficacia del fármaco. Se evaluó la sustancia de prueba calculando la tasa de mejora del grupo administrado con la sustancia de prueba, con la condición de que el umbral de la extremidad a la que se realizó el procedimiento del grupo animal de pseudo-operación se considerara como el 100% y el umbral de la extremidad a la que se realizó el procedimiento del grupo animal administrado con disolvente que había experimentado la operación se considerara como el 0%.

15 Los resultados de compuestos típicos de la presente invención se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

20

Ej.	% de tasa de mejora (dosis aplicada)
7-1	52 (1 mg/kg)
8-1	73 (1 mg/kg)

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que algunos de los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el dolor neuropático.

25 Método de prueba 4: Prueba para el modelo con fibromialgia producida por la administración repetida de reserpina

Se realizó esta prueba según Pain, 2009, vol. 146, págs. 26-33., usando ratas (SD, macho, de 7 semanas de edad).

30 Se midió el umbral de sensibilidad muscular según el método de Schafers *et al.* (Pain, 2003, vol. 104, págs. 579-588). Se aplicó un estímulo de presión lentamente aumentando hasta 250 g a los músculos gemelos de la pata inferior derecha de la rata. Se midió la magnitud del estímulo de presión mínimo al que la rata mostraba respuesta de retracción al estímulo de presión en la pata inferior derecha como el umbral de sensibilidad muscular (g). Se realizó la medición 3 veces para cada punto de tiempo y se tomó el promedio de las mismas como valor medido.

35 Se administró por vía subcutánea un disolvente (ácido acético acuoso al 0,5%) o reserpina (1 mg/kg) al lomo de la rata una vez al día durante tres días. La dosis de tanto el disolvente como la reserpina administrada era de 1 ml por 1 kg del peso corporal del animal. 6 días después del inicio de la administración del disolvente o la reserpina, se midió el umbral de sensibilidad muscular de cada rata y se agruparon las ratas de manera que se redujera la diferencia en el promedio del umbral entre los respectivos grupos. Se realizó la evaluación de la eficacia del fármaco al día siguiente. Se suspendió la sustancia de prueba en una disolución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral. 30, 60 y 120 minutos tras la administración, se midió el umbral de sensibilidad muscular. Para las ratas sanas, no se administró el fármaco y solo se midió el umbral de sensibilidad muscular. Se midió la eficacia del fármaco mediante un experimentador que no sabía cómo se había administrado el fármaco a los animales. Se evaluó la sustancia de prueba calculando una tasa de mejora del grupo administrado con sustancia de prueba, con la condición de que el umbral de sensibilidad muscular de una rata sana medido en cualquier punto de tiempo 30, 60 y 120 minutos tras la administración se considerara como el 100% y el umbral de sensibilidad muscular de una rata administrada con reserpina a la que se administró disolvente se considerara como el 0%.

50 Los resultados de compuestos típicos de la presente invención se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

Ej.	% de tasa de mejora máxima (dosis aplicada)	Calculado en el punto de tiempo (min)
7-1	82 (10 mg/kg)	60
8-1	104 (10 mg/kg)	60

55 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que algunos de los compuestos de la presente invención son útiles para tratar fibromialgia.

Método de prueba 5: Prueba farmacocinética

Se administró por vía oral una suspensión de metilcelulosa al 0,5% que incluye la sustancia de prueba a ratones macho de 5 semanas de edad y se recogieron la sangre y el cerebro tras un determinado tiempo pasado tras la administración. Se trató la muestra de sangre recogida con heparina sódica y luego se separó el plasma, preparando de este modo una muestra de plasma. Además, se añadió un tampón de ácido fosfórico (pH 7,0) a la muestra de cerebro recogida, en una cantidad que era 4 veces el peso del cerebro, preparando de este modo un homogeneizado cerebral al 20%. Se midió la concentración de las respectivas sustancias de prueba en el plasma y el cerebro usando CL-EM/EM. Una hora después de que se administra el ejemplo 8-1 a 1 mg/kg, la concentración de la sustancia en el plasma era de 153 ng/ml y la concentración en el cerebro era de 58 ng/ml.

#### 10 Método de prueba 6: Prueba farmacocinética con carga de cortisona

Se administró por vía oral una disolución de metilcelulosa al 0,5% o una suspensión de metilcelulosa al 0,5% que incluye la sustancia de prueba a ratones ddY macho de 5 semanas de edad. Después de 30 minutos, se administró por vía intraperitoneal cortisona a 1 mg/kg y 20 minutos después, se recogió el cerebro. Se añadió un tampón de ácido fosfórico (pH 7,0) a la muestra de cerebro recogida, en una cantidad que era 9 veces el peso del cerebro, preparando de este modo un homogeneizado cerebral al 10%. Se determinó la cantidad de cortisol en el homogeneizado cerebral mediante ELISA y se calculó la tasa de inhibición resultante de la sustancia de prueba, con la condición de que la cantidad de cortisol producido a partir del ratón al que se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5% se considerara como el 100%. Cuando se administró por vía oral el ejemplo 8-1 a 1 mg/kg, se obtuvo una tasa de inhibición del 43%.

Como resultado de las respectivas pruebas descritas anteriormente, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de 11 $\beta$ -HSD1. Este resultado muestra claramente que el compuesto de la presente invención es útil como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades tales como demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II), resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, osteoporosis y glaucoma, particularmente para tratar la demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II) y resistencia a la insulina. Además, como otra realización, el compuesto de la presente invención es útil como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia y depresión. Como todavía otra realización, el compuesto de la presente invención es útil como principio activo de una composición farmacéutica que previene y/o trata la demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer). Como todavía otra realización, el compuesto de la presente invención es útil como principio activo de una composición farmacéutica que previene y/o trata el dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia).

Puede prepararse la composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo usando excipientes usados generalmente en la técnica relacionada, es decir, usando excipientes o portadores para medicaciones, mediante métodos usados generalmente.

La composición puede administrarse de cualquier forma tal como administración oral usando un comprimido, una píldora, una cápsula, gránulos, polvo, o líquido y administración parenteral usando una preparación para inyección tal como inyección intraarticular, inyección intravenosa e inyección intramuscular, un supositorio, gotas oculares, un ungüento ocular, un líquido transdérmico, un ungüento, un parche transdérmico, un líquido transmucosal, un parche transmucosal, o una inhalación.

Como composición sólida para administración oral, se usa un comprimido, polvo, gránulos y similares. En una composición sólida de este tipo, se mezclan uno o dos o más tipos de principio activo con al menos un tipo de excipiente inactivo. La composición puede contener aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante, un agente de desintegración, un estabilizador y un adyuvante de disolución según métodos comunes. El comprimido o píldora pueden recubrirse opcionalmente con azúcar o con una película de un material gástrico o entérico.

Una composición líquida para administración oral incluye un opalizador, una disolución, una suspensión, un jarabe, un elixir, o similares farmacéuticamente aceptables y contiene un diluyente inactivo usado generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un solubilizador, un agente hidratante, o una suspensión, un edulcorante, un saborizante, un aromatizante y un conservante, además del diluyente inactivo.

La preparación para inyección para administración parenteral contiene una disolución estéril acuosa o no acuosa, una suspensión, o un opalizador. Los ejemplos de la disolución acuosa incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos de la disolución no acuosa incluyen alcoholes tales como etanol. Estas composiciones pueden contener además un agente de tonicidad, un conservante, un agente hidratante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador, o un solubilizador. Estos se esterilizan mediante, por ejemplo, filtrado en el que se filtran a través de un filtro de retención de bacterias, mezclándose con un germicida, o mediante irradiación. Además, estos pueden usarse preparándose como composición sólida estéril y disolviéndose o suspendiéndose en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Los ejemplos de agentes para uso externo incluyen un ungüento, escayola, una crema, una gelatina, una cataplasma, un pulverizador, una loción, gotas oculares, un ungüento ocular y similares. El agente para uso externo contiene sustratos de ungüentos y lociones, una formulación líquida acuosa o no acuosa, una suspensión, una emulsión y similares usados generalmente.

Los agentes transmucosales tales como una inhalación y un agente transnasal se usan en forma de un sólido, un líquido o un semisólido y pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden añadirse apropiadamente a los mismos un excipiente conocido, un ajustador de pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un espesante o similares. Para la administración, pueden usarse dispositivos para inhalación o insuflación apropiados. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido tal como un inhalador de dosis medida o un atomizador, el compuesto puede administrarse solo o administrarse como polvo de una mezcla formulada o como disolución o suspensión que es una combinación del compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco y similares pueden ser para administración única o administración múltiple y pueden usarse polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Alternativamente, el compuesto puede administrarse en forma de un pulverizador de aerosol presurizado usando un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como un clorofluoroalcano, o dióxido de carbono.

Generalmente, en el caso de administración oral, una dosis diaria apropiada es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg y más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, que se administra una vez o de dos a cuatro veces en dosis independientes. En el caso de administración intravenosa, una dosis diaria apropiada es aproximadamente de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg en términos de peso corporal, que se administra una o varias veces en dosis independientes. Además, el agente transmucosal se administra una vez al día o varias veces al día en dosis independientes, en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal. La dosis se determina apropiadamente caso por caso en consideración de los síntomas, la edad, el género y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más tipos del compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo como principio activo, en una cantidad del 0,01% en peso al 100% en peso y del 0,01% en peso al 50% en peso como una realización, incluso aunque la cantidad varíe con la ruta de administración, formas de dosificación, sitio de administración y el tipo de excipiente o aditivo.

El compuesto de la fórmula (I) puede usarse simultáneamente con un agente para tratar o prevenir diversas enfermedades consideradas como enfermedades para las que el compuesto de la fórmula (I) es eficaz. En uso simultáneo, el compuesto y el agente pueden administrarse simultáneamente, administrarse secuencialmente uno a uno, o administrarse en el intervalo de tiempo deseado. La preparación para administración simultánea puede ser un fármaco de combinación o preparaciones individuales.

## Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá en más detalle el procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) basándose en los ejemplos o ejemplos de referencia, pero la presente invención no se limita al compuesto descrito en los siguientes ejemplos. Además, el procedimiento de preparación de compuestos de partida se mostrará en los ejemplos de preparación. El procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) no se limita a los procedimientos de preparación de los ejemplos específicos mostrados a continuación. El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse también combinando estos procedimientos de preparación, o mediante un método que es claramente conocido para un experto en la técnica.

Además, en los ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de preparación y tablas descritas más adelante, se usarán las siguientes abreviaturas en algunos casos.

PEj: número de ejemplos de preparación, Ej: número de ejemplo o número de ejemplo de referencia, Estructura: fórmula estructural (cuando hay una pluralidad de fórmulas estructurales, esto significa que un compuesto es una mezcla de estos compuestos), Datos: datos físicos (EI: EI-EM; ESP+: ESI-EM (Pos); ESN-; ESI-EM (Neg); CI+: CI-EM (Pos); APCI/ESP+: que significa medición simultánea de APCI (Pos) y ESI (Pos); RMN-DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  (ppm) de un pico característico en <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub>, RMN-CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  (ppm) de un pico característico en <sup>1</sup>H-RMN en CDCl<sub>3</sub>, [ $\alpha$ ]D: rotación óptica específica en línea D de sodio), Nota: notas (Sal: sal (HCl: clorhidrato, si esta abreviatura no se indica para un compuesto, esto significa que el compuesto no contiene HCl y el número situado antes de la sal indica una razón composicional; por ejemplo, si un compuesto se describe 2HCl, esto significa que el compuesto es diclorhidrato, Quiral: esto significa que aunque el compuesto descrito como estructura plana puesto que la estructura estérica del mismo no está clara, el compuesto es quiral), Sin: método de preparación (el número muestra que el compuesto se preparó usando el material de partida correspondiente justo como el compuesto de ejemplo o compuesto de ejemplo de referencia que tiene el número como el número del compuesto de ejemplo o el número de ejemplo de referencia, cuando hay una P delante del número, esto significa que el compuesto se preparó usando el material de partida correspondiente de la misma manera que el compuesto del ejemplo de preparación que tiene el mismo número que el número del ejemplo de preparación; cuando hay una pluralidad de números, esto muestra que

el compuesto se preparó realizando los métodos de preparación en orden desde el método de preparación correspondiente al número anterior), PSin: método de preparación (esto significa que el compuesto se preparó usando el material de partida correspondiente justo como el compuesto del ejemplo de preparación que tiene el mismo número que el número del ejemplo de preparación; cuando hay una pluralidad de números, esto significa que el compuesto se preparó realizando los métodos de preparación en orden desde el método de preparación correspondiente al número anterior.))

#### Ejemplo de preparación 1

Se añadieron hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU) (235 mg) y diisopropiletilamina (184 mg) a una disolución de ácido 4-isopropoxi-2-metoxibenzoico (100 mg) en DMF (2 ml) y clorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (165 mg), seguido por agitación durante la noche a 60°C. Después de esto, se añadió agua a la mezcla de reacción, se realizó la extracción usando acetato de etilo, seguido por lavado con agua y salmuera saturada en este orden y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 30% al 100%, acetato de etilo/hexano), obteniendo de este modo 5-[ciclopropil(4-isopropoxi-2-metoxibenzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (140 mg).

#### Ejemplo de preparación 2

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,167 ml) y una gota de DMF a una suspensión de diclorometano (9 ml) de ácido 2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-carboxílico (470 mg) a 0°C, seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se enfrió de nuevo el líquido de reacción hasta 0°C, se añadió diisopropiletilamina (0,61 ml) al mismo y luego se añadió gota a gota al mismo una disolución de diclorometano (4,5 ml) de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (450 mg), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, se realizó la extracción usando acetato de etilo, seguido por lavado con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada en este orden y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 30% al 100%, acetato de etilo/hexano), obteniendo de este modo 5-[(2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-il)carbonil](ciclopropil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (700 mg).

#### Ejemplo de preparación 3

Se añadió cloruro de tionilo (890 mg) a una disolución de diclorometano (2 ml) de ácido 1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-carboxílico (125 mg) y 1H-1,2,3-benzotriazol (900 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se retiró el material insoluble mediante filtración, seguido por lavado con una pequeña cantidad de tolueno. Se añadió sulfato de magnesio anhidro al filtrado, seguido por agitación y luego se retiró el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (3 ml) y se añadió a una disolución de diclorometano (2 ml) de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg) e isopropiletilamina (150 mg), seguido por agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= de 10:0 a 4:6), obteniendo de este modo 5-(ciclopropil[[1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (34 mg) como una sustancia de tipo oleosa incolora.

#### Ejemplo de preparación 4

Se añadió una disolución acuosa (3 ml) de tetrakis trifenilfosfina-paladio (115 mg) y carbonato de sodio (530 mg) a una disolución de dioxano (20 ml) de 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (667 mg) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (600 mg), seguido por agitación durante la noche a 100°C en una atmósfera de argón, después de esto, enfriamiento hasta temperatura ambiente, dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavó el sólido del producto en bruto obtenido con diisopropil éter y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (740 mg).

#### Ejemplo de preparación 5

Bajo una atmósfera de gas argón, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (14 mg) y tetrafuloroborato de tri-terc-butilfosfonio (11 mg) a una mezcla de 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (150 mg), éster de pinacol del ácido 4-metoxicarbonil-2-metilfenilborónico (259 mg), fluoruro de potasio (144 mg), THF (1,8 ml) y agua (0,23 ml), seguido por agitación durante 14 horas a temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este

modo 2'-ciano-6'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (70 mg).

#### Ejemplo de preparación 6

5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-3,5-dicloropiridina (357 mg), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (236 mg), un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (107 mg), fluoruro de cesio (398 mg) y 1,2-dimetoxietano (3,5 ml) bajo calentamiento durante una hora a una temperatura de aceite de 80°C bajo una atmósfera de gas argón, seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 4-(3,5-dicloropiridin-4-il)benzoato de metilo (298 mg).

#### Ejemplo de preparación 7

15 Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (24 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (43 mg) a una mezcla de 3,5-dimetil-4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]benzoato de metilo (409 mg), ácido 2-cianofenilborónico (385 mg), fosfato de tripotasio (835 mg) y tolueno (2,6 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación bajo calentamiento durante 3 horas a una temperatura de aceite de 110°C y enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado y luego concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 2'-ciano-2,6-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo (347 mg).

#### Ejemplo de preparación 8

25 Se añadió diisopropilamida de litio (disolución de heptano 2,0 M/THF/etilbenceno, 5,57 ml) a una disolución de 3,5-difluoropiridina (1,26 g) en THF (7,5 ml) bajo una atmósfera de gas argón a -78°C con nieve carbónica/acetona, seguido por agitación durante 0,5 horas y luego se añadió a la misma cloruro de zinc (1,55 g), seguido por agitación de nuevo durante 0,5 horas a la misma temperatura. Después de que se elevara la temperatura hasta temperatura ambiente, se añadieron a la misma una disolución de 4-bromobenzoato de etilo (0,50 g) en N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) (7,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,50 g), seguido por agitación bajo calentamiento durante 8 horas a una temperatura de aceite de 100°C y enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción y luego se recogió el sólido generado mediante filtración, obteniendo de este modo ácido 4-(3,5-difluoropiridin-4-il)benzoico (ejemplo de preparación 8-1, 80 mg). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera saturada, seguido por secado y luego concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 4-(3,5-difluoropiridin-4-il)benzoato de etilo (ejemplo de preparación 8-2, 83 mg).

#### Ejemplo de preparación 9

40 Bajo una atmósfera de gas argón, se añadió n-butil-litio (disolución de n-hexano 1,63 M, 2,41 ml) a una disolución de 3-cloro-5-fluoropiridina (517 mg) en THF (3,0 ml) bajo enfriamiento a -78° en un baño de nieve carbónica/acetona, seguido por agitación durante 0,5 horas y luego se añadió a la misma cloruro de zinc (disolución en THF 0,5 M, 7,86 ml), seguido por agitación de nuevo durante 0,5 horas a la misma temperatura. Después de que se elevara la temperatura hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma una disolución de 4-bromobenzoato de etilo (300 mg) en THF (3,0 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (303 mg), seguido por agitación bajo calentamiento durante 16 horas a una temperatura de aceite de 60°C y enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción, seguido por dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado y luego concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 4-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)benzoato de etilo (194 mg).

#### 50 Ejemplo de preparación 10

Se añadió (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (1,38 g) a una mezcla de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (500 mg), (3-metiloxetan-3-il)metanol (583 mg) y tolueno (15 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por reflujo durante la noche y luego enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-[(3-metiloxetan-3-il)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (700 mg).

#### Ejemplo de preparación 11

60 Se añadió lentamente hidruro de sodio al 60% (134 mg) a una disolución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (507 mg) en DMF (5 ml) en un baño de hielo bajo enfriamiento, seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió a la misma metanosulfonato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo (660 mg) y se elevó la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 5 horas. Después de esto, se vertió el líquido de reacción en agua, seguido por extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice, obteniendo de este modo 1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-4-carboxilato de metilo (260 mg).

## Ejemplo de preparación 12

Se añadieron carbonato de potasio (196 mg) y 1-yodopropano (482 mg) a una disolución de 1H-indazol-4-carboxilato de metilo (250 mg) en DMF (2,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo y lavado con salmuera saturada, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-propil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (130 mg).

## Ejemplo de preparación 13

Se añadieron 2,2'-dimetiloxirano (412 mg) y carbonato de cesio (1,4 g) a una disolución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (500 mg) en DMF (10 ml), seguido por agitación durante una hora a 100°C. Después de esto, se añadió además a la misma 2,2'-dimetiloxirano (411 mg), seguido por agitación durante una hora, seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (560 mg).

## Ejemplo de preparación 14

Se añadió terc-butóxido de potasio (241 mg) a una disolución de 7-metoxi-1H-indol-4-carboxilato de metilo (220 mg) en DMF (2,2 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. Después de esto, se añadió a la misma yodometano (183 mg), seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 7-metoxi-1-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (200 mg).

## Ejemplo de preparación 15

Se añadió carbonato de potasio (55 mg) a una disolución de 5-{ciclopropil[(6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (120 mg) en acetona (3 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió yodometano (25 ml) a la misma bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que se filtrara el sólido, se concentró la disolución a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo 5-{ciclopropil[(6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (35 mg).

## Ejemplo de preparación 16

Se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (3,45 ml) a una mezcla de 5-metoxi-1-(trisisopropilsilil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (1,04 g) y THF (10 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante una hora a la misma temperatura. Se añadió a la misma yodometano (0,897 ml), seguido por agitación durante una hora a la misma temperatura y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-metoxi-1-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (205 mg).

## Ejemplo de preparación 17

Se añadieron 2,6-difluorobencilamina (0,710 ml) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (70 mg) a una disolución de 2-acetil-4-oxopentanoato de etilo (1,00 g) en tolueno (20 ml), seguido por agitación durante 14 horas a 110°C. La mezcla de reacción volvió hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= de 100/0 a 85/15), obteniendo de este modo 1-(2,6-difluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,073 g) como un sólido amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 18

Se añadió 2,4-dicloroanilina (1,37 g) a una disolución de 2-acetil-4-oxopentanoato de etilo (1,50 g) en ácido acético (10 ml), seguido por agitación durante 14 horas a 100°C. Se concentró la mezcla de reacción y luego se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo.

Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= de 100/0 a 90/10), obteniendo de este modo 1-(2,4-diclorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,469 g) como una sustancia de tipo oleosa amarilla.

5

## Ejemplo de preparación 19

Se añadió una disolución de hidróxido de litio acuosa 4 M (5 ml) a una disolución de 2-metil-1-(2-metilfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-3-carboxilato de etilo (840 mg) en etanol (10 ml), seguido por agitación durante 2,5 días a 80°C. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (20 ml) al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= de 100/0 a 80/20 ó 60/40), obteniendo de este modo 2-metil-1-(2-metilfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-3-carboxilato (225 mg) como un sólido amarillo pálido.

10

15

## Ejemplo de preparación 20

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 5 M (5,7 ml) a una suspensión de 2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (730 mg) en etanol (11 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos a 70°C, seguido por enfriamiento. Se acidificó el líquido de reacción usando ácido clorhídrico 1 M. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo ácido 2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-carboxílico (560 mg).

20

## Ejemplo de preparación 21

Se añadió gota a gota una disolución fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-amonio (TBAF) en THF 1 M (1,12 ml) a una disolución de 1-(2-oxopropil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (260 mg) y trimetil(trifluoro)silano (240 mg) en THF (2,6 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción, seguido por agitación durante 30 minutos y extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (230 mg).

25

30

35

## Ejemplo de preparación 22

Se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución de THF 1,65 M) (4,1 ml) a una disolución de 3-bromo-4-fluoro-1-benzotiofeno (1,4 g) en dietil éter (20 ml) a -70°C bajo un flujo de nitrógeno, seguido por agitación durante 30 minutos a -70°C. Después de esto, se añadió el líquido de reacción a nieve carbónica. Después de que el líquido de reacción volviera hasta temperatura ambiente, se concentró el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido por lavado con hexano. se añadió ácido clorhídrico 1 M a la fase acuosa durante la neutralización, seguido por extracción con acetato de etilo. Después de que se secara la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se retiró el sólido mediante filtración, seguido por concentración a presión reducida. Se añadió dietil éter a la misma, seguido por agitación y se recogió el sólido mediante filtración y se secó a presión reducida a 40°C, obteniendo de este modo ácido 4-fluoro-1-benzotiofeno-3-carboxílico (0,57 g).

40

45

## Ejemplo de preparación 23

Se añadió tribromuro de borano (3,76 ml, disolución 1 M) a una disolución de N-ciclopropil-1-(3-metoxipropil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (130 mg) en diclorometano (1,3 ml) bajo enfriamiento con hielo en una atmósfera de argón, seguido por agitación durante 60 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se retiró el sólido mediante filtración, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol= de 10:0 a 9:1), obteniendo de este modo 1-(3-bromopropil)-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (68 mg).

50

55

## Ejemplo de preparación 24

Se agitó una mezcla de ciclopropil(4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (18,4 g), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (40 ml) y trietilamina (40 ml) bajo calentamiento durante 30 minutos a una temperatura de aceite de 140°C y se evaporó una sustancia volátil. Después de esto, se añadieron a la misma 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (40 ml) y trietilamina (40 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 30 minutos a 140°C. Usando los respectivos reactivos en una cantidad de 200 ml en total, se repitió la operación anterior 5 veces. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se añadieron etanol (100 ml) y un hidrato de hidrazina (10,1 ml) al residuo, seguido por agitación durante 60 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó el líquido de

60

65

reacción con acetato de etilo, seguido por lavado con agua 3 veces y luego con salmuera saturada, secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo ciclopropil(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo (15,0 g).

5

## Ejemplo de preparación 25

Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (18 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (33 mg) a una mezcla de 2-bromo-3,5-difluoropiridina (250 mg), [4-(metoxicarbonil)fenil]boronato (180 mg), fosfato de tripotasio (637 mg) y tolueno (1,8 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación bajo calentamiento durante 4 horas a una temperatura de aceite de 110°C y luego se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)benzoato de metilo (249 mg).

10

15

## Ejemplo de preparación 26

Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (5,41 g) y ácido acético (2,19 ml) a una mezcla de una mezcla (3,45 g) de 5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo y un regioisómero del mismo, ciclopropilamina (0,878 ml) y 1,2-dicloroetano (70 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se ajustó el pH del mismo hasta 8 usando bicarbonato acuoso saturado, seguido por separación de líquido. Se secó la fase orgánica y luego se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución de dioxano (4,15 ml) de cloruro de hidrógeno 4 M a una mezcla del residuo y acetato de etilo (100 ml), seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo, obteniendo de este modo una mezcla (3,26 g) de monoclorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo y un regioisómero del mismo.

20

25

## Ejemplo de preparación 27

Se añadió ácido clorhídrico 1 M (100 ml) a una mezcla de ciclopropil(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)carbamato de bencilo (23,1 g) y THF (200 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M (100 ml), seguido por agitación de nuevo durante 10 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo, seguido por separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada y se secó, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo ciclopropil(4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (18,4 g).

30

35

40

## Ejemplo de preparación 28

Se añadieron diisopropilamina (9,59 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (6,40 ml) a una mezcla de 1',4',6',7'-tetrahidroespiro[1,3-dioxolano-2,5'-indazol] (6,73 g) y THF (70 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 6',7'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,5'-indazol]-2'(4'H)-carboxilato de bencilo (11,1 g).

45

50

## Ejemplo de preparación 29

Se añadieron trietilamina (35,3 ml), clorocarbonato de bencilo (29,0 ml) y 4-dimetilaminopiridina en una cantidad catalítica a una mezcla de N-ciclopropil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina (20 g) y diclorometano (200 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante una hora bajo enfriamiento con hielo y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con cloroformo y luego se lavó el resultante con ácido clorhídrico 1 M, agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo ciclopropil(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)carbamato de bencilo (23,9 g).

55

60

## Ejemplo de preparación 30

Se agitó una mezcla de una mezcla (17,1 g) de 5-[(benciloxi)carbonil](ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo y un regioisómero del mismo, paladio al 10% soportado sobre carbono activado (1,7 g) y etanol (200 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Se retiró el paladio al 10% soportado sobre carbono activado del líquido de reacción mediante filtración y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice

65

(cloroformo/metanol), obteniendo de este modo una mezcla (10,5 g) de monoclorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo y un regioisómero del mismo.

#### Ejemplo de preparación 31

Se añadió una mezcla de dicarbonato de terc-butilo (13,7 g) y diclorometano (100 ml) a una mezcla de ciclopropil(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo (18,0 g) y diclorometano (200 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió a la misma una mezcla de dicarbonato de terc-butilo (5,3 g) y diclorometano (10 ml), seguido por agitación de nuevo durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo), obteniendo de este modo una mezcla (17,1 g) de 5-[[benciloxi]carbonil](ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo y un regioisómero del mismo.

#### Ejemplo de preparación 32

Se añadió trietilamina (635 µl) y dicarbonato de di-terc-butilo (597 mg) a una disolución de ácido 4'-[ciclopropil(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)carbamoil]bifenil-2-carboxílico (366 mg) en THF (3,7 ml), seguido por agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado y luego concentración a presión reducida, obteniendo de este modo ácido 4'-[[2-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il](ciclopropil)carbamoil]bifenil-2-carboxílico (300 mg). Se añadió hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU) (57 mg), diisopropiletilamina (19 mg) y 4-dimetilaminopiridina en una cantidad catalítica a una disolución de ácido 4'-[[2-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il](ciclopropil)carbamoil]bifenil-2-carboxílico (50 mg) en DMF (1,2 ml), seguido por agitación durante la noche a 60°C. Después de esto, se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, lavado con agua y salmuera saturada en este orden y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 30% al 100%, acetato de etilo/hexano), obteniendo de este modo 5-(ciclopropil[[2'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg).

#### Ejemplo de preparación 33

Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (2,36 g) a una mezcla de 2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (1,17 g) y acetonitrilo (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo y luego hexano/cloroformo), obteniendo de este modo 3-fluoro-2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (102 mg).

#### Ejemplo de preparación 34

Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,08 ml) y bencil clorometil éter (0,792 ml) a una mezcla de 3'-metil-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[1,3-dioxolano-2,5'-indazol] (925 mg) y diclorometano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo una mezcla (1,11 g) de 1'-[(benciloxi)metil]-3'-metil-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[1,3-dioxolano-2,5'-indazol] y un regioisómero del mismo.

#### Ejemplo de preparación 35

Se añadió un hidrato de hidrazina (0,756 ml) a una mezcla de 1-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-7-il)etanona (1,03 g) y etanol (10 ml), seguido por agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida, obteniendo de este modo 3'-metil-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[1,3-dioxolano-2,5'-indazol] (948 mg).

#### Ejemplo de preparación 36

Se agitó una mezcla de ciclopropil(3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidrociclinol-6-il)carbamato de bencilo (172 mg) y tricloruro fosfórico (0,50 ml) bajo calentamiento durante 3,5 horas a una temperatura de aceite de 100°C bajo una atmósfera de gas argón y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió el líquido de reacción a agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo (3-cloro-5,6,7,8-tetrahidrociclinol-6-il)ciclopropilo

carbamato de bencilo (74 mg).

#### Ejemplo de preparación 37

5 Se enfrió una mezcla de 5-[ciclopropil(4-hidroxibenzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (80 mg), (R)-(-)-2-butanol (19 µl), trifenilfosfina (63 mg) y THF (1,0 ml) con agua de hielo bajo una atmósfera de gas argón y se añadió a la misma azodicarboxilato de diisopropilo (disolución de tolueno al 40%, 127 µl) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 6 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-[[4-[(2S)-butan-2-ilo]benzoil](ciclopropil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (18 mg).

#### Ejemplo de preparación 38

15 Se añadió tetrabutilfluoruro de amonio (disolución de THF 1 M, 742 µl) a una disolución de 5-(ciclopropil{4-[(trietilsilil)oxi]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (270 mg) en THF (6,0 ml), seguido por agitación durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-[ciclopropil(4-hidroxibenzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (129 mg).

#### Ejemplo de preparación 39

25 Se agitó una mezcla de 1H-indazol-4-carboxilato de metilo (505 mg), yodobenceno (1,17 g), yoduro de cobre (I) (107 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (161 mg), fosfato de tripotasio (1,22 g) y dioxano (5 ml) bajo calentamiento durante 8 horas a una temperatura de aceite de 95°C. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por dilución con acetato de etilo y lavado con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-fenil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (345 mg).

#### Ejemplo de preparación 40

35 Se añadió gota a gota una disolución de ácido trifluoroacético (111 mg) en diclorometano (0,8 ml) a dietilzinc (disolución de diclorometano 1 M, 0,97 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 20 minutos. Después de esto, se añadió gota a gota una disolución de diyodometano (274 mg) en diclorometano (0,8 ml) al líquido de reacción y luego se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 20 minutos. Después de esto, se añadió gota a gota a la misma una disolución de 1-[2-(viniloxi)etil]-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (120 mg) en diclorometano (0,8 ml) bajo enfriamiento con hielo y se elevó la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo 1-[2-(ciclopropiloxi)etil]-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (30 mg).

#### Ejemplo de preparación 41

45 Se añadió N-bromosuccinimida (1,125 g) a una disolución de (1-benzotiofen-6-ilo)(terc-butil) difenilsilano (2,34 g) en cloroformo (20 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 60 horas. Después de esto, se añadió agua a la misma, seguido por extracción con cloroformo y se concentró la fase orgánica. Posteriormente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano), obteniendo de este modo [(3-bromo-1-benzotiofen-6-il)oxi](terc-butil)difenilsilano (1,16 g) como una sustancia de tipo oleosa incolora.

#### Ejemplo de preparación 42

55 Se añadió gota a gota terc-butil(cloro)difenilsilano (4,9 ml) a una disolución de 1-benzotiofen-6-ol (2,5 g) en diclorometano (20 ml) y diisopropiletilamina bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con cloroformo, secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de esto, se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= de 10:0 a 95:5), obteniendo de este modo (1-benzotiofen-6-ilo)(terc-butil) difenilsilano (5,37 g) como una sustancia de tipo oleosa incolora.

#### Ejemplo de preparación 43

65 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 M (2 ml) a una mezcla de 5-(ciclopropil{2'-(metoxicarbonil)bifenil-4-il}carbonil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (470 mg) en metanol (2 ml) y THF (2 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Después de esto, se

añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción durante la neutralización y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo de este modo ácido 4'-[ciclopropil(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)carbamoi]bifenil-2-carboxílico (366 mg).

#### 5 Ejemplo de preparación 44

Se añadió cloruro de acetilo (0,140 ml) a una mezcla de N-ciclopropil-4-isopropil-N-[4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-3-en-1-il]benzamida (630 mg), diisopropiletilamina (0,367 ml) y cloroformo (17 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 26 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción, seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente y se añadió al mismo acetato de etilo para realizar la separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada en este orden y se secó, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo), obteniendo de este modo N-(3-acetil)-4-hidroxiciclohex-3-en-1-il)-N-ciclopropil-4-isopropilo benzamida (203 mg).

#### 15 Ejemplo de preparación 45

Se añadió pirrolidina (0,846 ml) a una mezcla de N-ciclopropil-4-isopropil-N-(4-oxociclohexilo benzamida (500 mg), sulfato de magnesio anhidro (1,5 g) y tolueno (5 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se retiró el sulfato de magnesio del líquido de reacción mediante filtración, seguido por concentración a presión reducida y secado, obteniendo de este modo N-ciclopropil-4-isopropil-N-[4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-3-en-1-il]benzamida (640 mg).

#### 25 Ejemplo de preparación 46

Se calentó una mezcla de 2-acetamida-3-oxobutanoato de etilo (400 mg), bencilamina (0,700 ml) y ácido acético (4 ml) bajo reflujo durante 28 horas. Se evaporó ácido acético del líquido de reacción a presión reducida, seguido por dilución con cloroformo y lavado con agua. Se secó la fase orgánica y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo 1-bencil-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (384 mg).

#### 35 Ejemplo de preparación 47

Se realizó resolución óptica sobre 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (228 mg) racémico mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Quiralpak AY-H 103250 mm fabricada por DAICEL CORPORATION, fase móvil: gas dióxido de carbono licuado/metanol que contiene dietilamina al 0,1%). Como resultado, se obtuvieron 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (ejemplo de preparación 47-1, 80,8 mg) ópticamente activo que tiene un tiempo de retención de 6,49 min y 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (ejemplo de preparación 47-2, 88,8 mg) ópticamente activo que tiene un tiempo de retención de 9,32 min.

#### 45 Ejemplo de preparación 48

Se agitó una mezcla de N-ciclopropil-4-isopropil-N-(4-oxociclohexil)benzamida (1 g), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2 ml) y trietilamina (2 ml) bajo calentamiento durante 30 minutos a una temperatura de aceite de 140°C y se evaporó una sustancia volátil. Después de esto, se añadieron a la misma 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2 ml) y trietilamina (2 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 30 minutos a una temperatura de aceite de 140°C. Usando los respectivos reactivos en una cantidad de 10 ml en total, se repitió la operación anterior 5 veces. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se añadieron etanol (10 ml) y clorhidrato de O-metilisourea (769 mg) al residuo, seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente, calentamiento durante 21 horas a una temperatura de aceite de 60°C y, agitación bajo calentamiento durante 12 horas a una temperatura de aceite de 80°C y enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo ciclopropil(2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-6-il)carbamato de bencilo (204 mg).

#### 55 Ejemplo de preparación 49

Se añadió una disolución de n-butil-litio 1,65 M en hexano (6,96 ml) a una mezcla de N-isopropilpropan-2-amina (1,62 ml) y THF (30 ml) mientras se enfriaba en un baño de acetona/nieve carbónica bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió a la misma una mezcla de ciclopropil(4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (3 g) y THF (26 ml) y se elevó la temperatura lentamente hasta la temperatura de enfriamiento de hielo durante 3 horas, seguido por agitación durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadieron a la misma además hexametilfosfato triamida (HMPA) (1,83 ml) y cianoforniato de etilo (1,13 ml) mientras se enfriaba en un baño de acetona/nieve carbónica, seguido por agitación durante una hora a la

misma temperatura. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-[[[(benciloxi)carbonil](ciclopropil)amino]-2-hidroxiciclohexa-1-en-1-carboxilato de etilo (692 mg).

#### Ejemplo de preparación 50

Se agitó una mezcla de ciclopropil(4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (500 mg) y un hidrato de ácido glicoxílico (160 mg) bajo calentamiento durante 23 horas a 50°C bajo una atmósfera de gas argón. Después de esto, se añadió a la misma ácido acético (0,5 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 21 horas a una temperatura de aceite de 50°C y luego durante 7 horas a una temperatura de aceite de 100°C. Posteriormente, se añadieron a la misma ácido acético (1 ml) y un hidrato de hidrazina (0,127 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 18 horas a una temperatura de aceite de 100°C y luego se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo ciclopropil(3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidrociclin-6-il)carbamato de bencilo (343 mg).

#### Ejemplo de preparación 51

Se añadieron piridina (0,030 ml) y cloroformiato de etilo (0,036 ml) a una mezcla de una mezcla (117 mg) de ciclopropil(2-metil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo y un regioisómero del mismo y diclorometano (2 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 2 horas a la misma temperatura. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo 5-[[[(benciloxicarbonil)(ciclopropil)amino]-2-metil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (117 mg).

#### Ejemplo de preparación 52

Se agitó una mezcla de 5-[[[(benciloxi)carbonil](ciclopropil)amino]-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (210 mg), metilhidrazina (0,062 ml) y etanol (4 ml) bajo calentamiento durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo una mezcla (129 mg) de ciclopropil(2-metil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo y un regioisómero del mismo.

#### Ejemplo de preparación 53

Se añadió terc-butóxido de potasio (0,596 g) a una mezcla de 4-bromo-5-metoxi-1H-indol (1,0 g) y DMF (10 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente. Tras el enfriamiento de hielo, se añadió a la misma cloro(triisopropil)silano (1,13 ml), seguido por agitación durante 2 horas a la misma temperatura. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua (3 veces) y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 4-bromo-5-metoxi-1-(triisopropilsilil)-1H-indol (1,72 g).

#### Ejemplo de preparación 54

Se añadió una disolución de n-butil-litio 1,62 M en hexano (2,85 ml) a una mezcla de 4-bromo-5-metoxi-1-(triisopropilsilil)-1H-indol (1,47 g) y THF (30 ml) mientras se enfriaba en un baño de nieve carbónica/acetona bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación durante 50 minutos a la misma temperatura. Se añadió a la misma carbonato de dimetilo (0,647 ml) y se elevó la temperatura hasta la temperatura de enfriamiento de hielo durante 8 horas. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-metoxi-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (1,00 g).

#### Ejemplo de preparación 55

Se añadió un hidrato de hidrazina (133 mg) a una disolución de 5-[[[(benciloxi)carbonil](ciclopropil)amino]-2-hidroxiciclohexa-1-en-1-carboxilato de etilo (478 mg) en etanol (10 ml), seguido por calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Después de esto, se vertió el líquido de reacción en agua, se realizó la extracción 3 veces usando cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo), obteniendo de este modo ciclopropil(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-5-il)carbamato de bencilo (308 mg).

## Ejemplo de preparación 56

5 Se añadió terc-butóxido de potasio (705 mg) a una disolución de 3-metil-1H-indol-4-carboxilato (500 mg) en DMF (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 40 minutos. Después de esto, se añadió a la misma yodometano (1,2 g), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 3-dimetil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (480 mg).

## Ejemplo de preparación 57

15 Se añadieron agua (1,5 ml), ácido 2-cianofenilborónico (231 mg), trifenilfosfina (45 mg) y carbonato de sodio (416 mg) en este orden a una disolución de 4-bromo-3-clorobenzoico ácido (308 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 3 horas a 100°C en una atmósfera de argón. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, obteniendo de este modo un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo ácido 2-cloro-2'-cianobifenil-4-carboxílico (363 mg).

25 Los compuestos de los ejemplos de preparación 58 a 432 mostrados en la tabla descrita más adelante se prepararon de la misma manera que en los ejemplos de preparación 1 a 57. Las estructuras de los compuestos de los ejemplos de preparación se muestran en las tablas 5 a 81 y los datos fisicoquímicos y procedimientos de preparación de los compuestos se muestran en las tablas 82 a 92 respectivamente.

## Ejemplo 1

30 Se añadió ácido trifluoroacético (260 mg) a una disolución de 5-((2'-cianobifenil-4-il)carbonil)(ciclopropil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (110 mg) en diclorometano (1,1 ml), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se evaporó el disolvente a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada en este orden. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una columna de gel de sílice (metanol/cloroformo), obteniendo de este modo 2'-ciano-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (66 mg).

## Ejemplo 2

40 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) a una mezcla de acetato de etilo (1,9 ml) y etanol (0,48 ml) de 5-(ciclopropil[[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-4-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (95 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. Después de esto, se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se alcalificó usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice (del 0% al 10% de metanol/cloroformo) y luego se añadió a la misma una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo, seguido por evaporación del disolvente a presión reducida, obteniendo de este modo clorhidrato de N-ciclopropil-1-(2-fluoroetil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (44 mg).

## 50 Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

55 Se agitó una mezcla de 5-(ciclopropil[[1-(1-feniletíl)-1H-indazol-4-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (184 mg), ácido trifluoroacético (0,25 ml) y diclorometano (5 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió el líquido de reacción en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se realizó la extracción usando cloroformo. Se secó la fase orgánica y luego se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), seguido por disolución en acetato de etilo. Se añadió a la misma una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo y se recogió el sólido generado mediante filtración, obteniendo de este modo clorhidrato de N-ciclopropil-1-(1-feniletíl)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida (60 mg).

## 60 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

65 Se añadieron cloruro de oxalilo (100 µl) y DMF (20 µl) a una mezcla de ácido 1-bencil-1H-indol-2-carboxílico (140 mg) y diclorometano (5 ml), seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo que se obtuvo mediante azeotropía y secado usando tolueno y se añadieron además a la misma monoclorhidrato de terc-butil-5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-

tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato (150 mg) y trietilamina (200  $\mu$ l) a 0°C, seguido por agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) al residuo, seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente del líquido de reacción a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, seguido por lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo), obteniendo de este modo 1-bencil-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida (217 mg).

#### Ejemplo 5

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M a una disolución de 5-[ciclopropil(4-isopropoxi-2-metoxibenzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (140 mg) en tetrahidrofurano (1,4 ml), seguido por agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se neutralizó el líquido de reacción mediante ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con cloroformo, concentración a presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo N-ciclopropil-4-isopropoxi-2-metoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (40 mg).

#### Ejemplo 6

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución de THF 1 M, 5,3 ml) a una disolución de 5-[(2'-ciano-6'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)carbonil](ciclopropil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de bencilo (300 mg) en diclorometano (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 3 días a temperatura ambiente. Después de esto, se vertió el líquido de reacción en agua y se alcalificó débilmente usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo), obteniendo de este modo 2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-3-hidroxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (180 mg).

#### Ejemplo 7

Se realizó la resolución óptica de 2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (500 mg) racémico mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: AS-H, disolvente de elución: gas dióxido de carbono licuado/etanol = 80/20, velocidad de flujo: 12 ml/min). Como resultado, se obtuvieron (-)-2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (210 mg) (ejemplo 7-1) y (+)-2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (190 mg) (ejemplo 7-2).

#### Ejemplo 8

Se realizó resolución óptica sobre N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (450 mg) racémico mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: AY-H, disolvente de elución: dióxido de carbono licuado/etanol = 7/3, velocidad de flujo: 10 ml/min). Como resultado, se obtuvieron (-)-N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (190 mg) (ejemplo 8-1) y (+)-N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (187 mg) (ejemplo 8-2).

#### Ejemplo 9

Se añadió trifluoroacetato de plata (45 mg) a una disolución de 1-(3-bromopropil)-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (65 mg) en 1,4-dioxano (1 ml)/agua (0,25 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 40 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la misma etanol y se retiró el material insoluble mediante filtración usando celite. Se concentró la disolución a presión reducida, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol= de 10:0 a 9:1), obteniendo de este modo N-ciclopropil-1-(3-hidroxipropil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (18 mg).

#### Ejemplo 10

Se agitó una mezcla de N-ciclopropil-4-isopropil-N-(4-oxociclohexil)benzamida (500 mg), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1 ml) y trietilamina (1 ml) bajo calentamiento durante 30 minutos a una temperatura de aceite de 140°C y se evaporó una sustancia volátil. Después de esto, se añadieron a la misma 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1 ml) y trietilamina (1 ml), seguido por agitación bajo calentamiento durante 30 minutos a una temperatura de aceite de 140°C. Usando los respectivos reactivos en una cantidad de 5 ml en total y se repitió la operación anterior 5 veces. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se añadieron etanol (2,5 ml) y un hidrato de hidrazina (0,243 ml) al residuo, seguido por agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se diluyó

el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua (3 veces) y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-4-isopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)benzamida (380 mg).

5

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (113 mg), diisopropiletilamina (0,127 ml) y 4-dimetilaminopiridina en una cantidad catalítica a una mezcla de monoclorhidrato de N-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidrocinolin-6-amina (56 mg), ácido 1-metil-1H-indol-4-carboxílico (52 mg) y DMF (2 ml) bajo una atmósfera de gas argón, seguido por agitación bajo calentamiento durante 60 horas a una temperatura de aceite de 60°C y luego se enfrió el resultante hasta temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua (3 veces) y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidrocinolin-6-il)-1H-indol-4-carboxamida (9,3 mg).

10

15

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (600 µl) a una mezcla de 4-ciano-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)benzamida (130 mg) y etanol (5 ml), seguido por agitación durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con cloroformo y se lavó con agua y salmuera saturada, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) al residuo, seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo al residuo que se obtuvo evaporando el disolvente del líquido de reacción a presión reducida, seguido por lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada en este orden, secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de NH-gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)tereftalamida (85 mg).

20

25

30

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

Se añadió un hidrato de hidrazina (0,0840 ml) a una mezcla de N-(3-acetil)-4-hidroxiciclohex-3-en-1-il)-N-ciclopropil-4-isopropilo benzamida (197 mg) y etanol (2 ml), seguido por agitación durante 72 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera saturada en este orden, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo metanol) y se convirtió en clorhidrato usando una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo, obteniendo de este modo monoclorhidrato de N-ciclopropil-4-isopropil-N-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (130 mg).

35

40

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (0,059 ml) a una mezcla de 5-{ciclopropil[(1-metil-1H-indol-4-il)carbonil]amino}-2-metil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (64 mg), metanol (1 ml) y THF (1 ml), seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción durante la neutralización, seguido por concentración a presión reducida. Se diluyó el residuo con cloroformo y se lavó con agua, seguido por secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-1-metil-N-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (28 mg).

45

50

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

Se añadió paladio al 10% soportado sobre carbono activado (20 mg) a una mezcla de N-{1-[(benciloxi)metil]-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-N-ciclopropil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2-furamida (199 mg) y ácido clorhídrico 6 M (1 ml) en etanol (4 ml), seguido por agitación durante 3,5 horas en una atmósfera de nitrógeno a 1 atm. Se retiró el paladio al 10% soportado sobre carbono activado del líquido de reacción mediante filtración, seguido por concentración a presión reducida. Se alcalificó el residuo usando bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) y se convirtió en clorhidrato usando una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo, obteniendo de este modo monoclorhidrato de N-ciclopropil-N-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2-furamida (147 mg).

55

60

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

Se agitó una mezcla de ácido 4-(dimetilamino)benzoico (6,5 mg), cloruro de oxalilo (3,0 µl), diclorometano (0,5 ml) y DMF (cantidad catalítica) durante 2 horas a 50°C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de esto, se

65

añadieron a la misma una disolución de clorhidrato de 5-(etilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (9,1 mg) y diisopropiletilamina (16 µl) en diclorometano (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma PS-trisamina (fabricado por Biotage, 3,90 mmol/g, 60 mg) y cloroformo (1 ml), seguido por agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de que se filtrara el líquido de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, seguido por disolución en acetato de etilo (1 ml). Se añadió a la misma una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC (disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%/metanol), obteniendo de este modo 4-(diethylamino)-N-etil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (6,4 mg).

#### Ejemplo 17

Se agitó una mezcla de ácido 2,5-dimetil-1-(2-tienilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (7,8 mg), cloruro de oxalilo (3,0 µl), diclorometano (0,5 ml) y DMF (cantidad catalítica) durante 2 horas a 50°C. Después de que se enfriara el resultante hasta temperatura ambiente, se añadieron a la misma una disolución de clorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (9,4 mg) e isopropiletilamina (16 ml) en diclorometano (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma PS-trisamina (fabricado por Biotage, 3,90 mmol/g, 60 mg) y cloroformo (1 ml), seguido por agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de que se filtrara el líquido de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, seguido por disolución en etanol (1 ml). Se añadió a la misma cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC (disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-2,5-dimetil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-tienilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (1,9 mg).

#### Ejemplo 18 (ejemplo de referencia)

Se agitó una mezcla de 2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato (8,8 mg), 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (4,0 µl) y diclorometano (0,8 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma una disolución de clorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (9,4 mg) y piridina (7,3 µl) en diclorometano (0,7 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (1,5 ml) al líquido de reacción y se realizó la extracción usando cloroformo (2 ml). Se evaporó el disolvente a presión reducida, seguido por disolución en etanol (1 ml). Se añadió a la misma una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC (disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%/metanol), obteniendo de este modo N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-2'-(trifluorofenil)bifenil-4-carboxamida (1,1 mg).

#### Ejemplo 19

Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoico (8,0 mg), clorhidrato de 5-(ciclopropilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (9,4 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (11,4 mg), diisopropiletilamina (16 µl) y DMF (1 ml) durante la noche a 80°C. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua (1,5 ml) al líquido de reacción, seguido por extracción con cloroformo (2 ml). Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el resultante en etanol (1 ml). Se añadió a la misma una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,5 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC (disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % /metanol), obteniendo de este modo 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-ciclopropil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (3,8 mg).

#### Ejemplo 20

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución de THF 1 M, 5,3 ml) a una disolución de N-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (300 mg) en diclorometano (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 3 días a temperatura ambiente. Después de esto, se vertió el líquido de reacción en agua y se alcalificó débilmente usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/ cloroformo), obteniendo de este modo N-ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida (69 mg).

#### Ejemplo 21

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución de THF 1 M, 1,5 ml) a una disolución de monoclóhidrato de N-ciclopropil-4'-metoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (100 mg) en diclorometano (2 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de esto, se

vertió el líquido de reacción en agua y se alcalificó débilmente usando hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/ cloroformo), obteniendo de este modo N-ciclopropil-4'-hidroxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (88 mg).

#### Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución de THF 1 M, 0,63 ml) a una disolución de N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-6-il)-1-metil-1H-indol-4-carboxamida (79 mg) en diclorometano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto, se vertió el líquido de reacción en agua y se alcalificó débilmente usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo), obteniendo de este modo N-ciclopropil-1-metil-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-6-il)-1H-indol-4-carboxamida (23 mg).

#### Ejemplo 23

Se añadieron monohidrato de ácido p-tosílico (434 mg) y agua (33 ml) a una disolución de N-ciclopropil-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-4-isopropoxibenzamida (4,1 g) en acetona (33 ml), seguido por agitación durante 2 horas a 70°C, seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente, concentración a presión reducida, neutralización con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentración a presión reducida, obteniendo de este modo N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4-oxociclohexil)benzamida (3,5 g). Se añadieron N,N-dimetilformamida dimetilacetil (7,3 ml) y trietilamina (7,3 ml) a N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4-oxociclohexil)benzamida (3,5 g) y se evaporó una sustancia volátil mediante destilación a 120°C. Se repitió esta operación 5 veces. Posteriormente, se añadió etanol (19 ml) al residuo y se añadió a la misma monohidrato de hidrazina (1,67 g), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto, se diluyó el líquido de reacción con agua y se realizó la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), obteniendo de este modo N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida (2 g).

#### Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

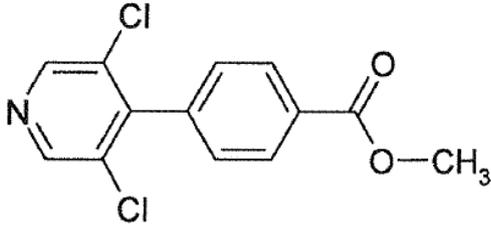
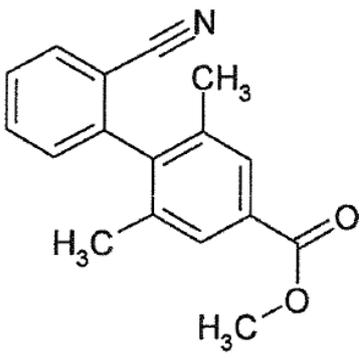
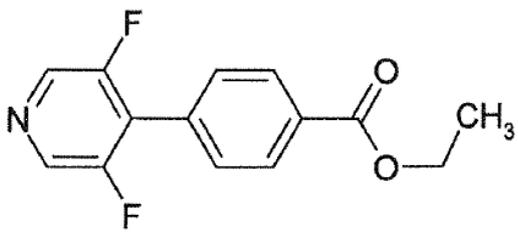
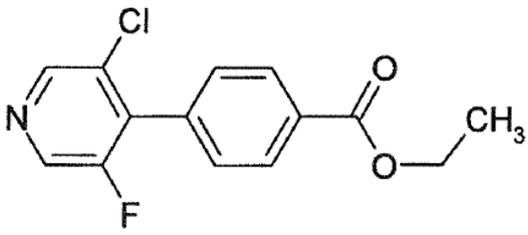
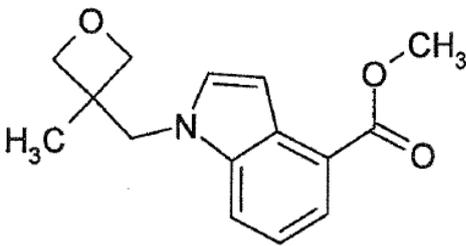
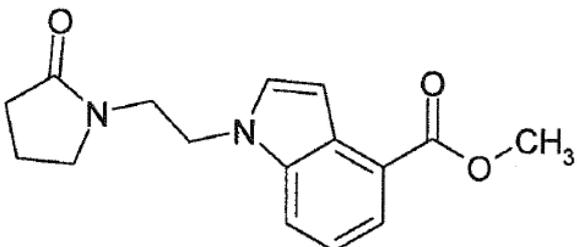
Se enfrió una disolución de 5-(ciclopropil{[2'-(metoxicarbonil)bifenil-4-il]carbonil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en THF (1,5 ml) con agua de hielo bajo una atmósfera de gas argón. Se añadió gota a gota a la misma una disolución de tetrahidroborato de litio (17 mg) en THF (1,5 ml), seguido por agitación durante 4 horas con calentamiento bajo reflujo a una temperatura de aceite de 70°C, enfriamiento hasta temperatura ambiente, dilución con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniendo de este modo 5-(ciclopropil{[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (189 mg). Se añadió ácido trifluoroacético (199 mg) a una disolución de diclorometano (2 ml) del 5-(ciclopropil{[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butilo (85 mg) obtenido, seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente, concentración a presión reducida, neutralización con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, extracción con cloroformo y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 0% al 10%, metanol/cloroformo), obteniendo de este modo N-ciclopropil-2'-(hidroximetil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida (57 mg).

Los compuestos de los ejemplos o ejemplos de referencia 25 a 315 mostrados en la tabla descrita más adelante se prepararon de la misma manera que en los ejemplos o ejemplos de referencia 1 a 24. La estructura de los compuestos de ejemplo y compuestos de ejemplo de referencia se muestran en las tablas 93 a 152 y los datos fisicoquímicos y procedimientos de preparación de los compuestos se muestran en las tablas 153 a 161 respectivamente.

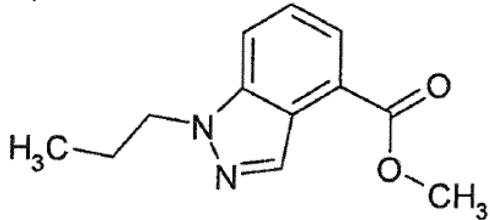
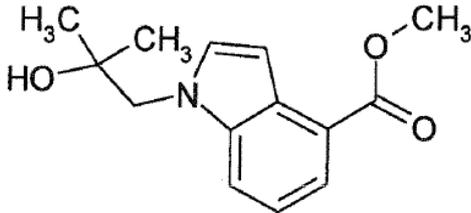
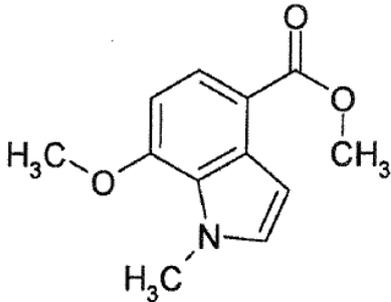
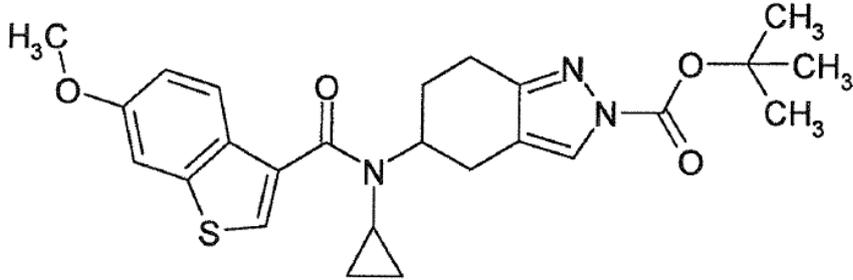
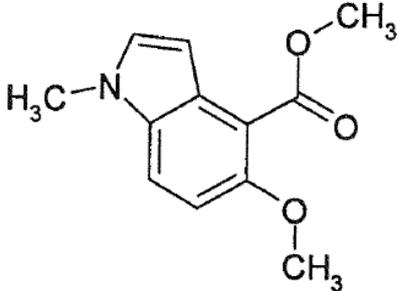
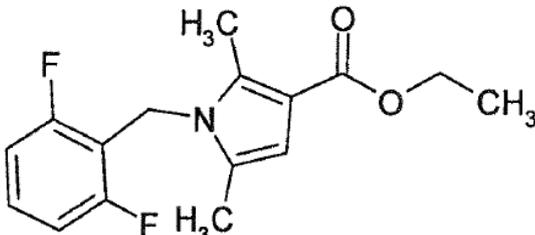
[Tabla 5]

PEJ	Estructura	Obser.
1		
2		
3		
4		
5		

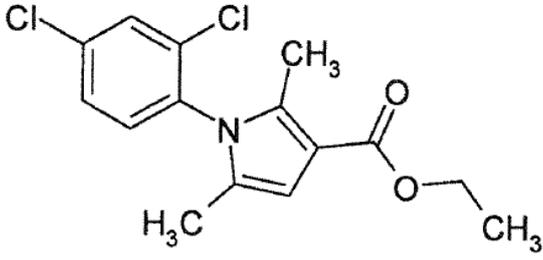
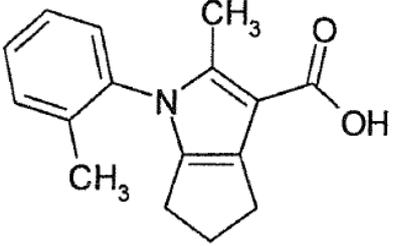
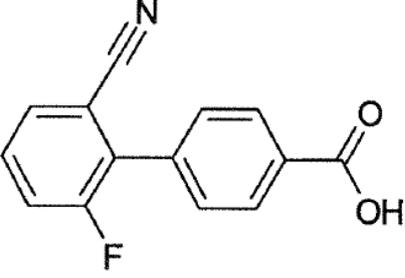
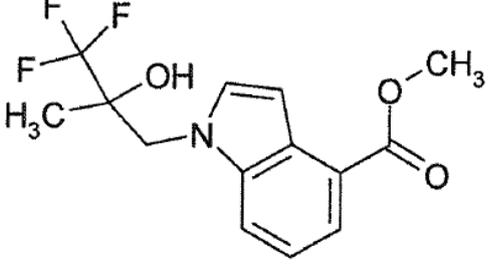
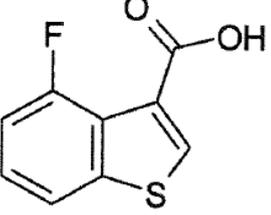
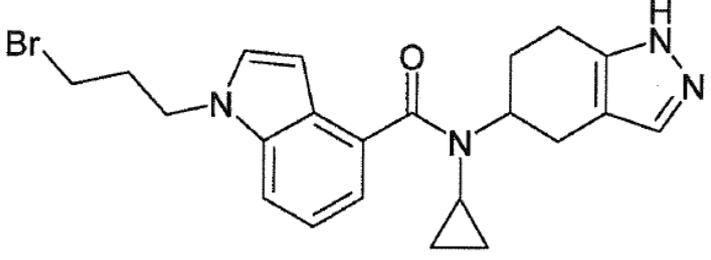
[Tabla 6]

6	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(Cl)nc(Cl)c2</chem>	
7	 <chem>COC(=O)c1cc(C)c(C)c2c1c(C#N)ccc2</chem>	
8	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(F)nc(F)c2</chem>	
9	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(Cl)c(F)nc2</chem>	
10	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cnc2C1COCC1C</chem>	
11	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cnc2CN1CCCC1=O</chem>	

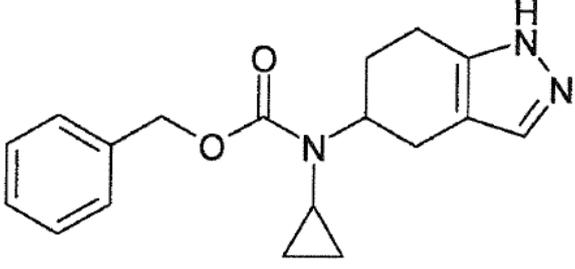
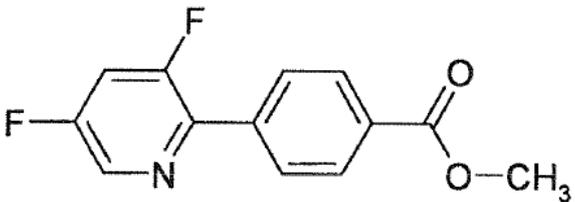
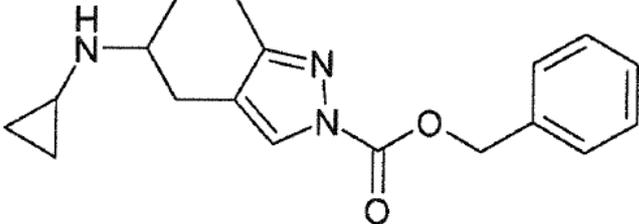
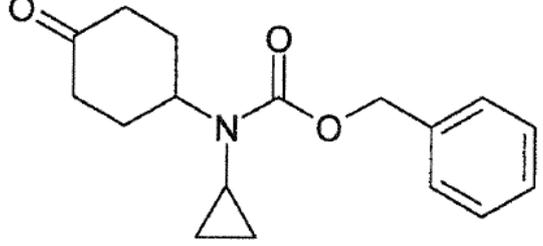
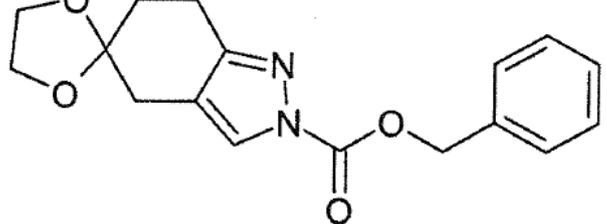
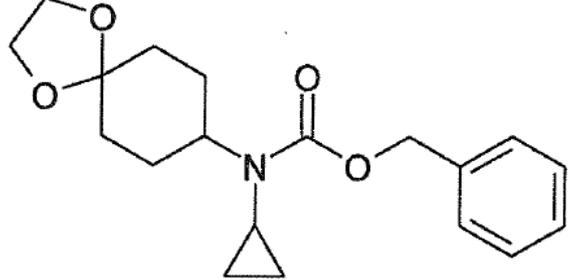
[Tabla 7]

12		
13		
14		
15		
16		
17		

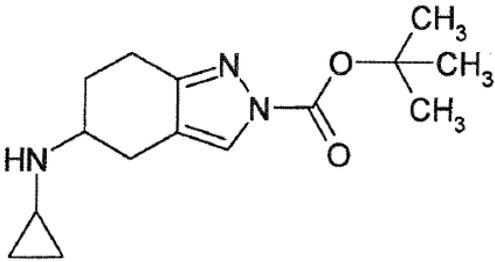
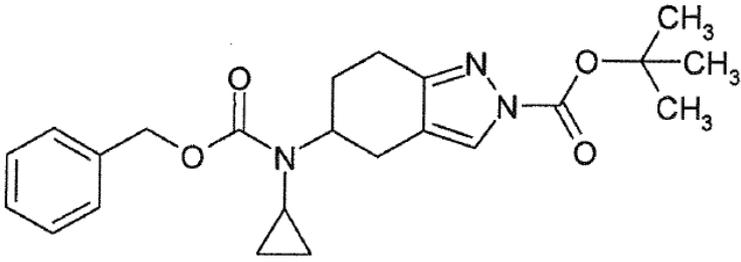
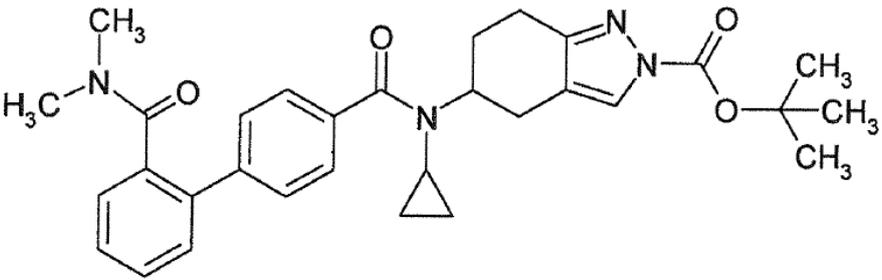
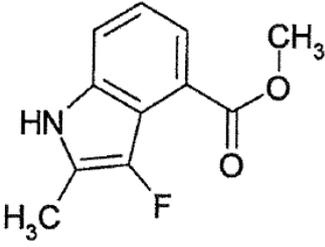
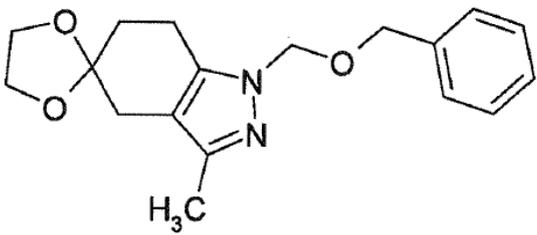
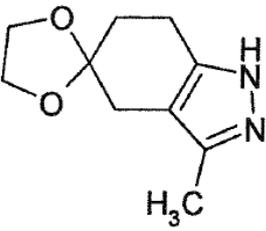
[Tabla 8]

18	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)n(c1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	
19	 <chem>CC(=O)Oc1c(C)n(c1)c2ccccc2C</chem>	
20	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(F)c(C#N)cc2</chem>	
21	 <chem>COC(=O)c1c2ccccc2n1C(C)(O)C(F)(F)F</chem>	
22	 <chem>OC(=O)c1c2ccccc2s1F</chem>	
23	 <chem>BrCCCCn1c2ccccc2n1C(=O)N(C3CC3)c4c[nH]c5ccccc45</chem>	

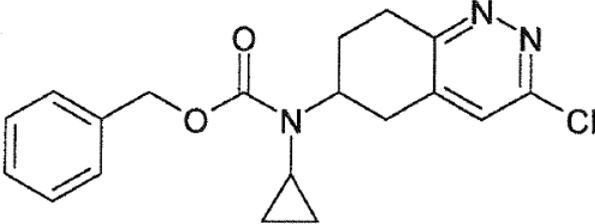
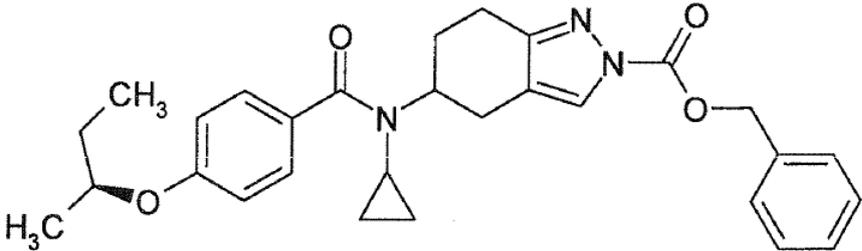
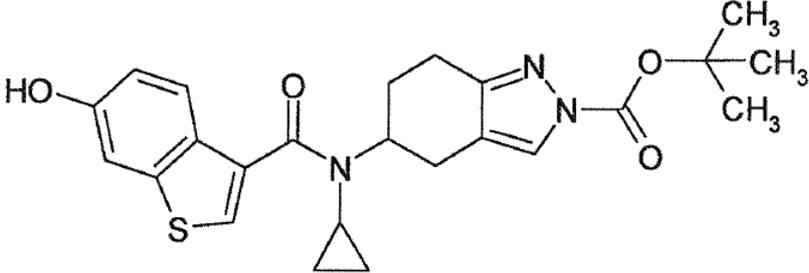
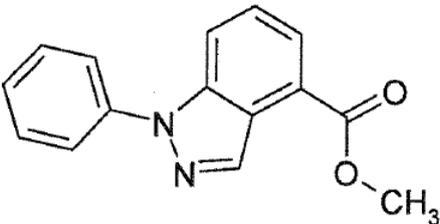
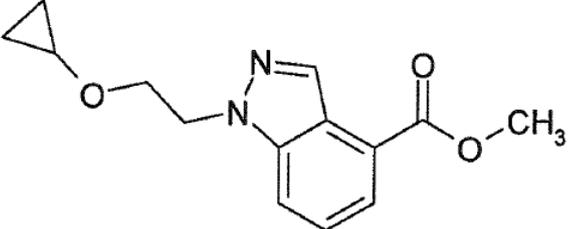
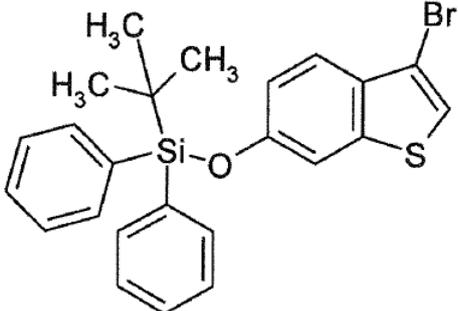
[Tabla 9]

24		
25		
26		Sal: HCl
27		
28		
29		

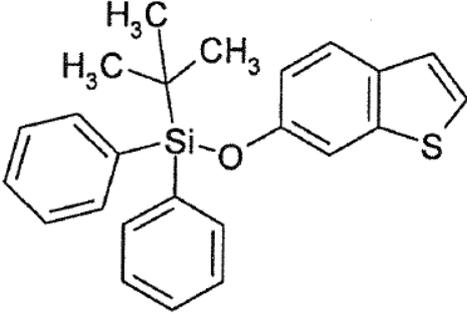
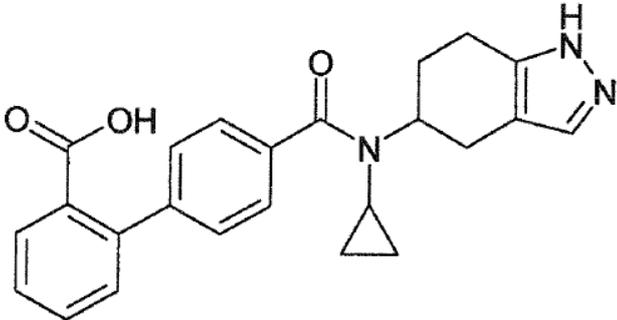
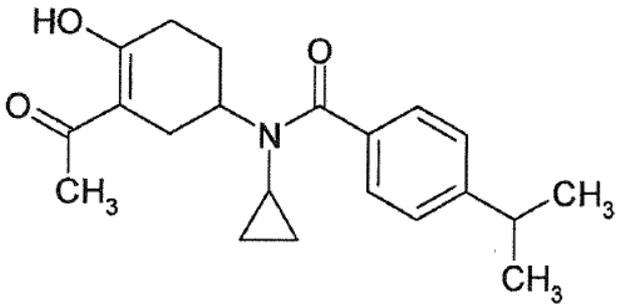
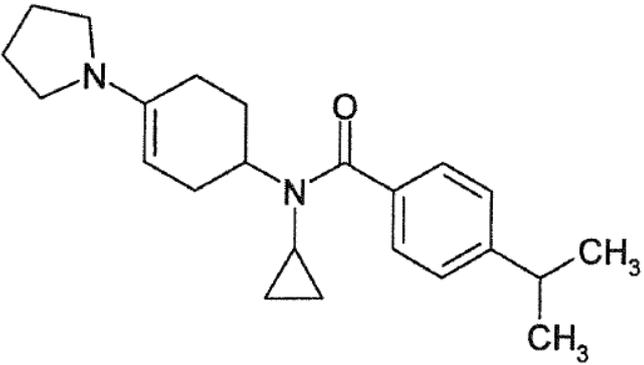
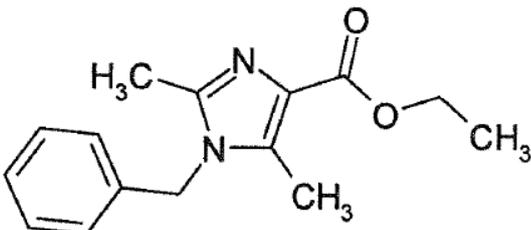
[Tabla 10]

30		Sal: HCl
31		
32		
33		
34		
35		

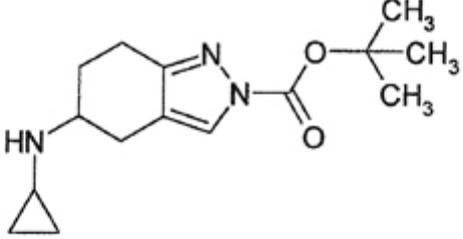
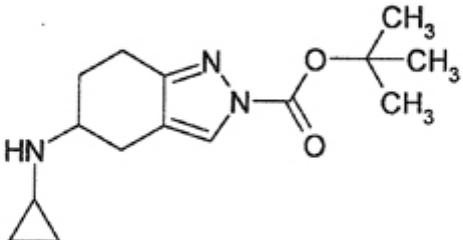
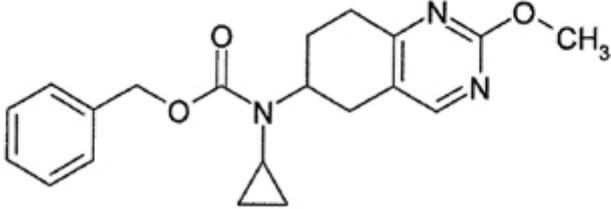
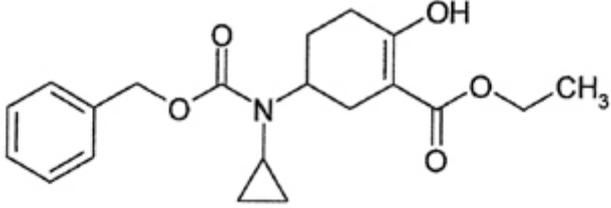
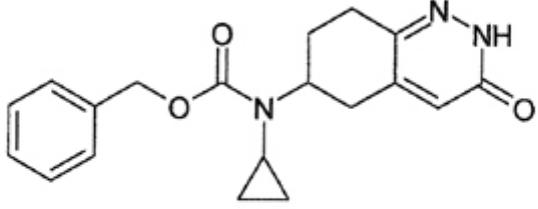
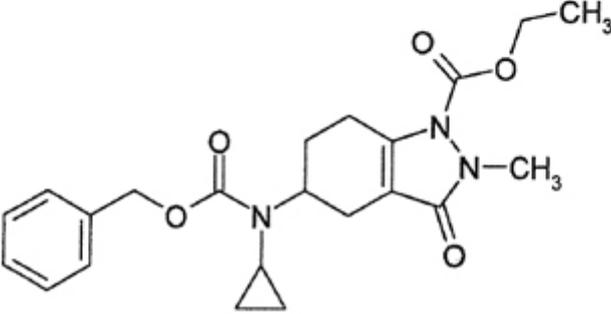
[Tabla 11]

36		
37		
38		
39		
40		
41		

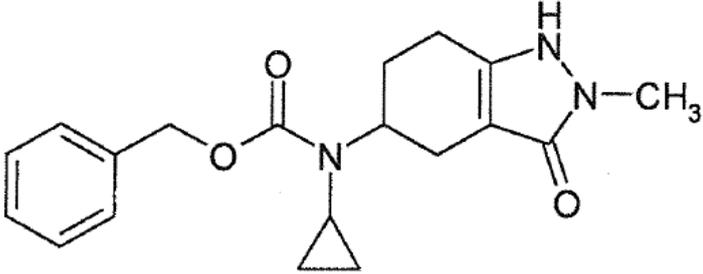
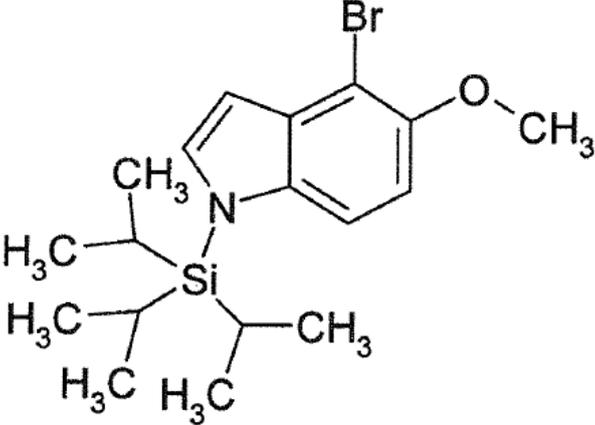
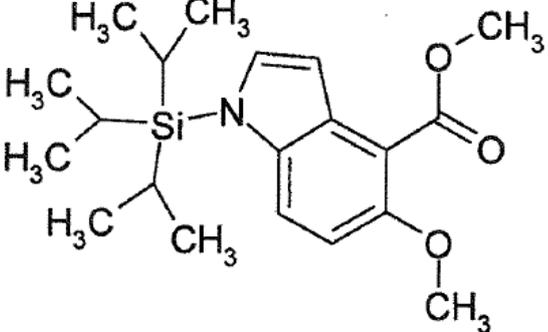
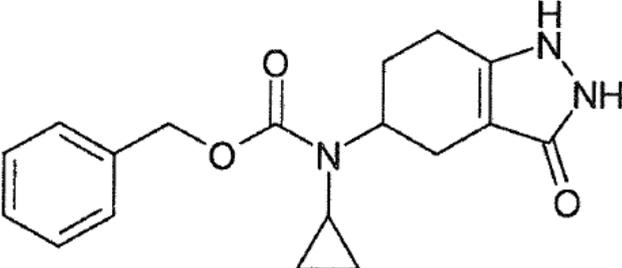
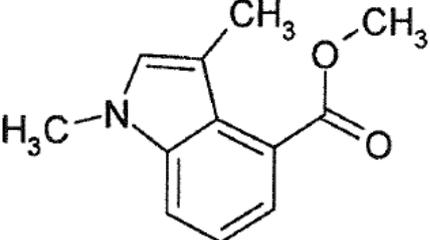
[Tabla 12]

42		
43		
44		
45		
46		

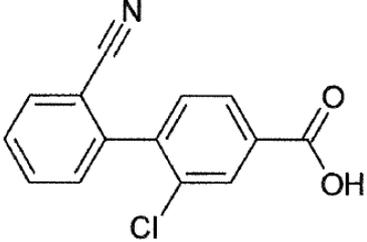
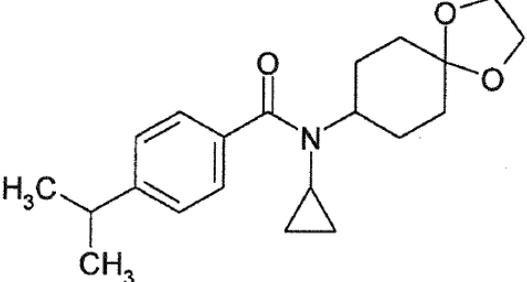
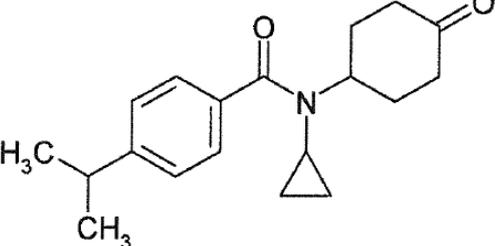
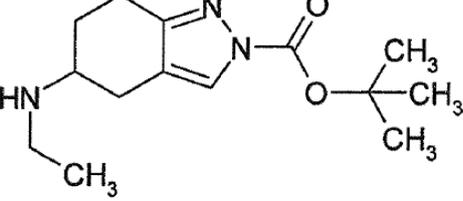
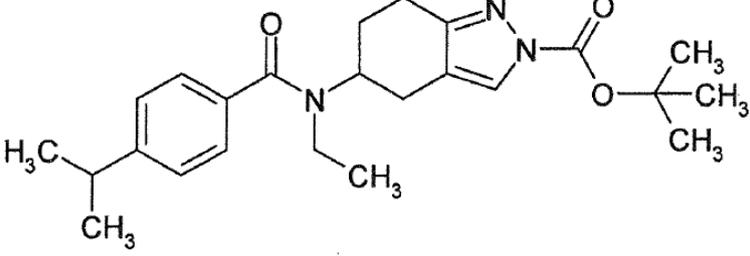
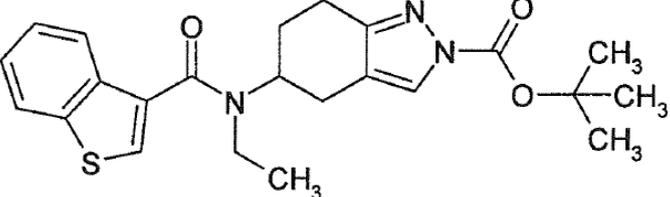
[Tabla 13]

47-1		Quiral
47-2		Quiral
48		
49		
50		
51		

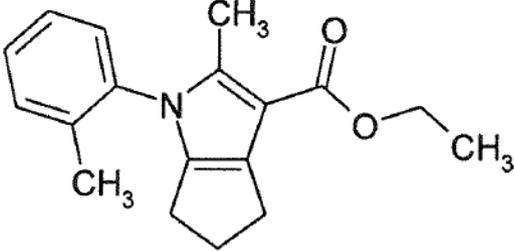
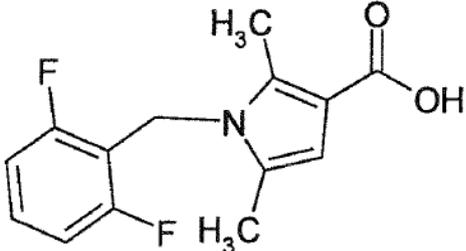
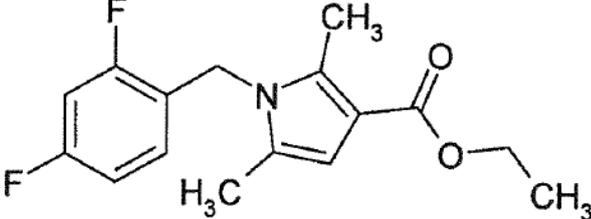
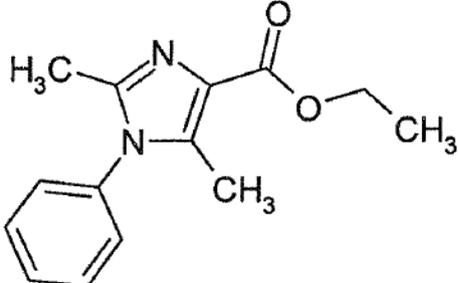
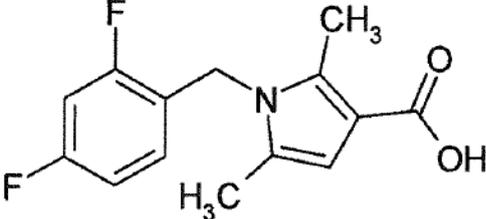
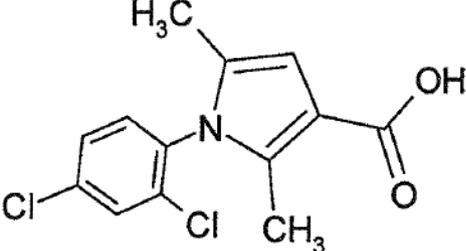
[Tabla 14]

52		
53		
54		
55		
56		

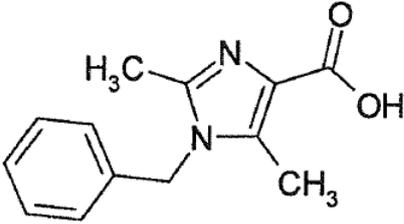
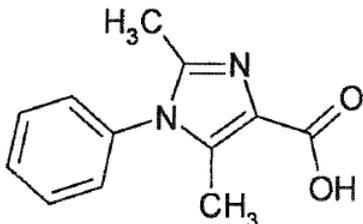
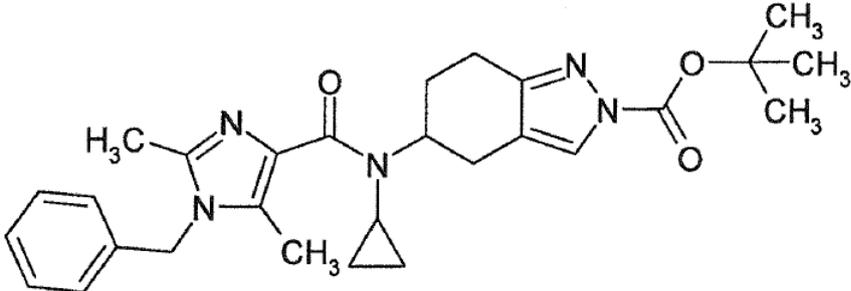
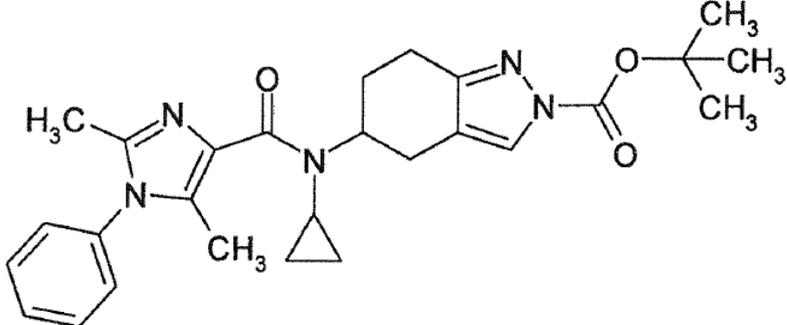
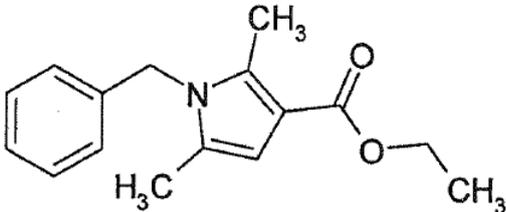
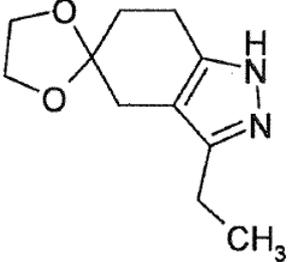
[Tabla 15]

57		
58		
59		
60		Sal: HCl
61		
62		

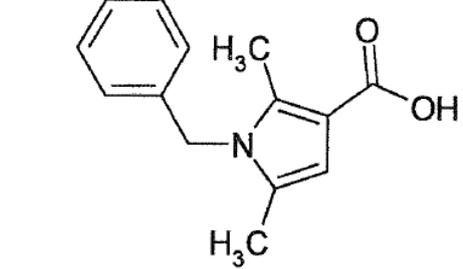
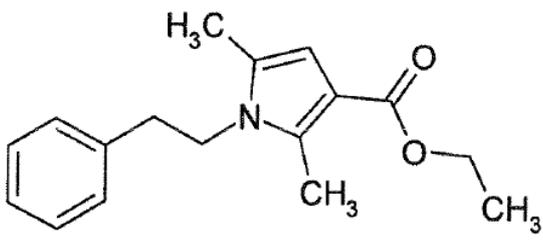
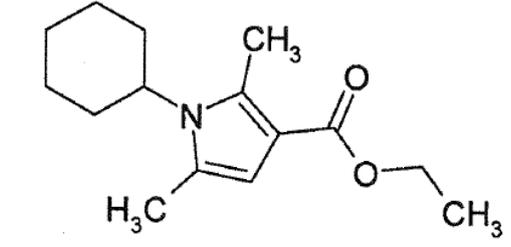
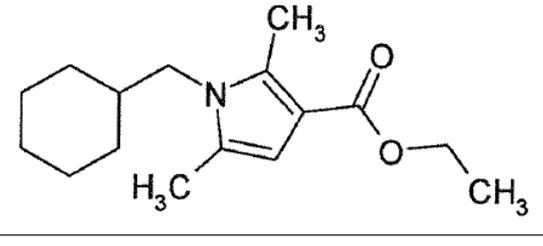
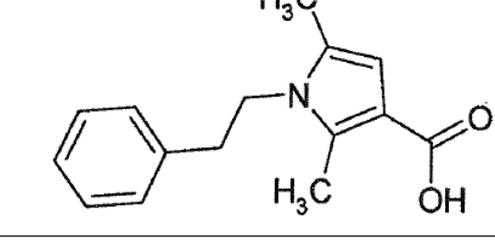
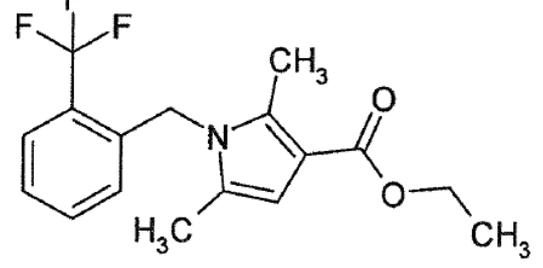
[Tabla 16]

63		
64		
65		
66		
67		
68		

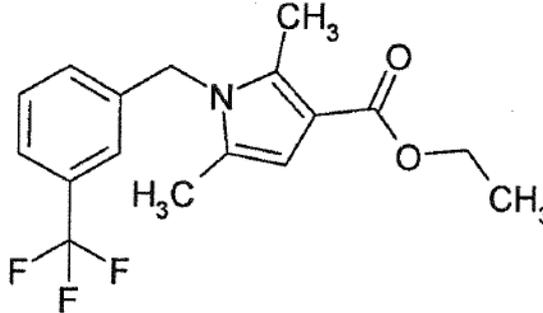
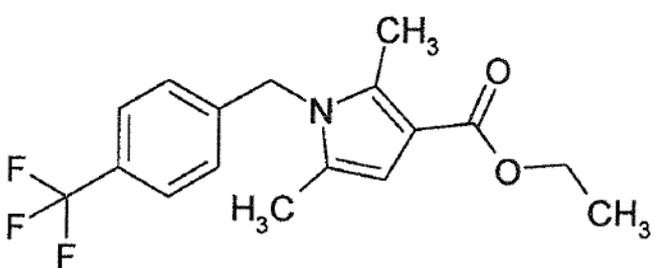
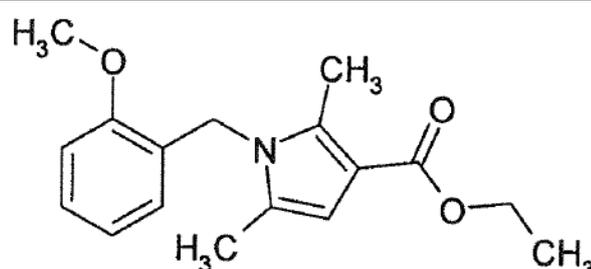
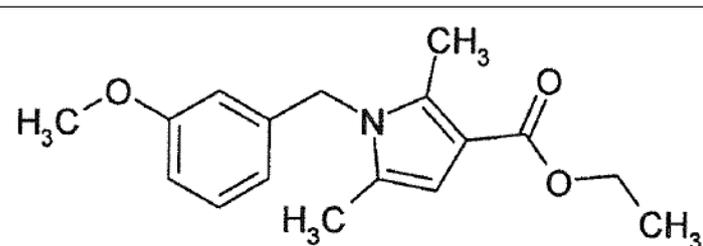
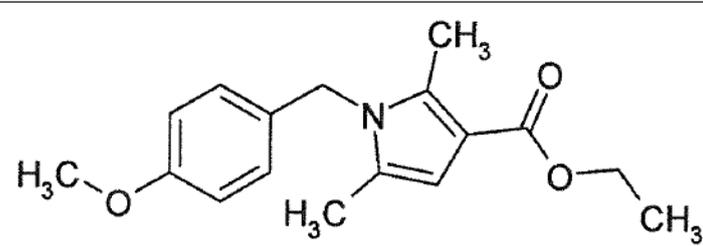
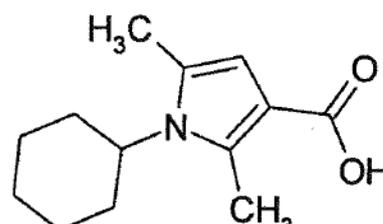
[Tabla 17]

69		
70		
71		
72		
73		
74		

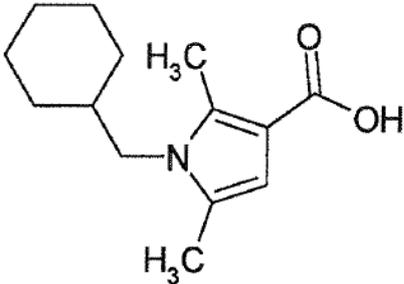
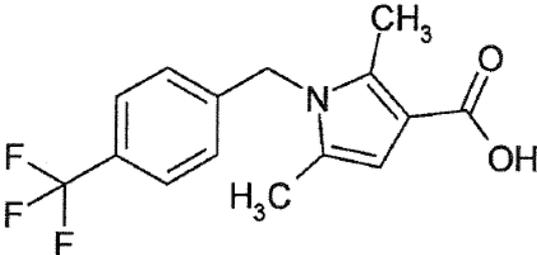
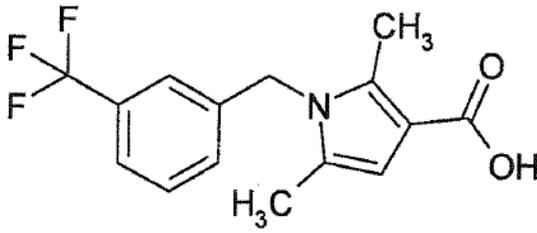
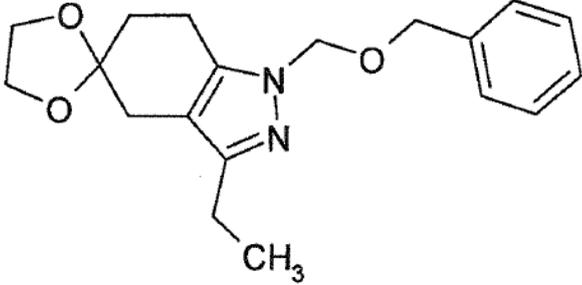
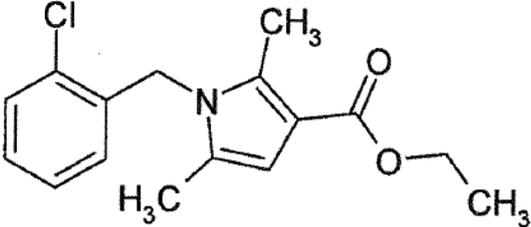
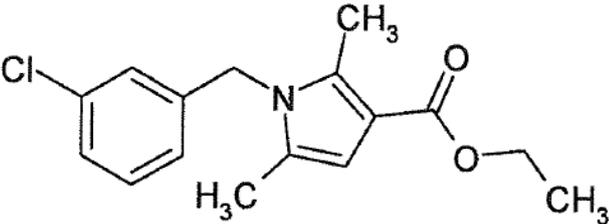
[Tabla 18]

75		
76		
77		
78		
79		
80		

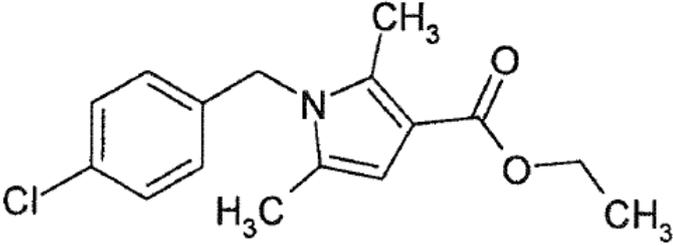
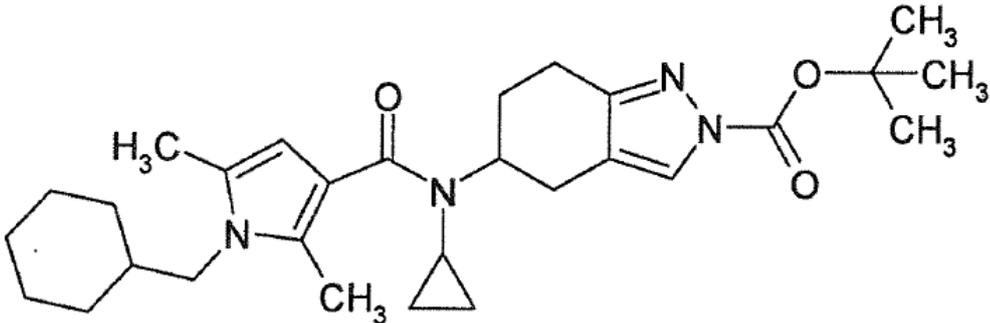
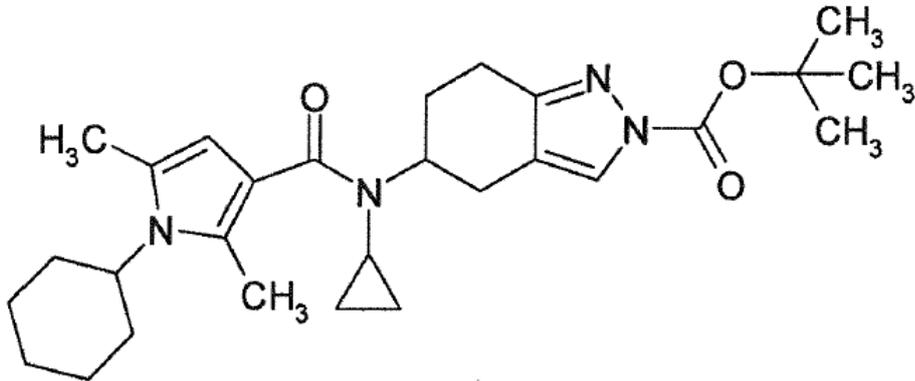
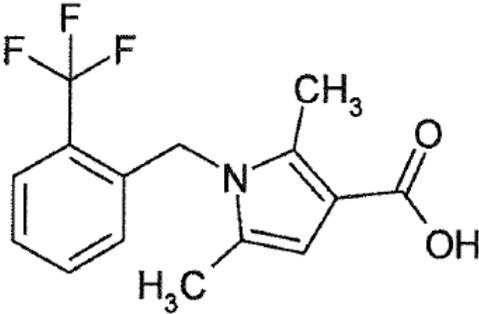
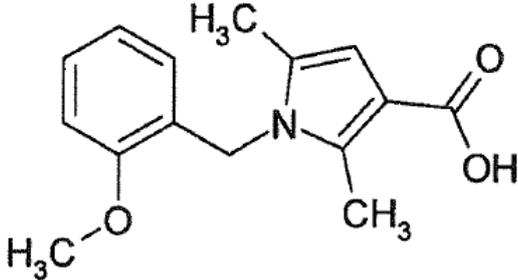
[Tabla 19]

81	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)cn1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	
82	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)cn1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	
83	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)cn1Cc2cccc(OC)c2</chem>	
84	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)cn1Cc2ccc(OC)cc2</chem>	
85	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C)cn1Cc2ccc(OC)cc2</chem>	
86	 <chem>CC1=CN(C)C(C)C1C2CCCCC2C(=O)O</chem>	

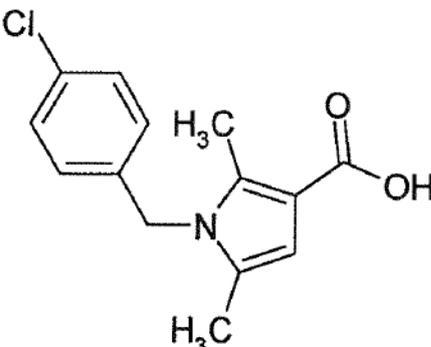
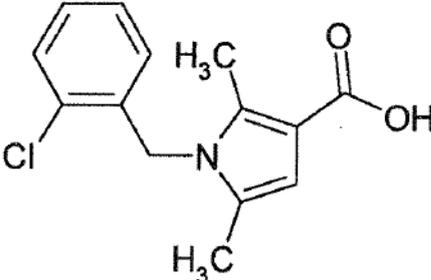
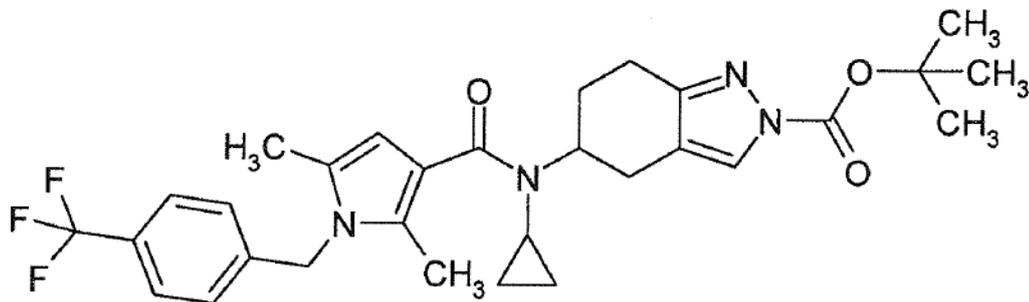
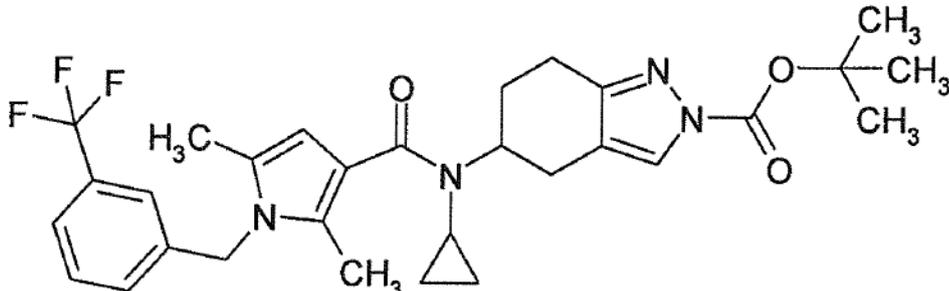
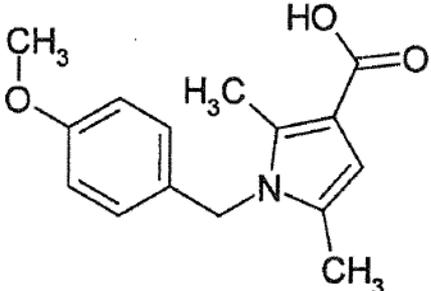
[Tabla 20]

87		
88		
89		
90		
91		
92		

[Tabla 21]

93		
94		
95		
96		
97		

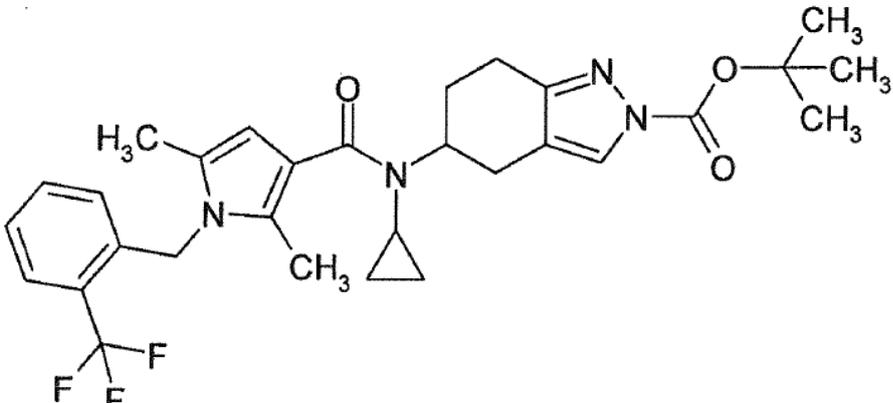
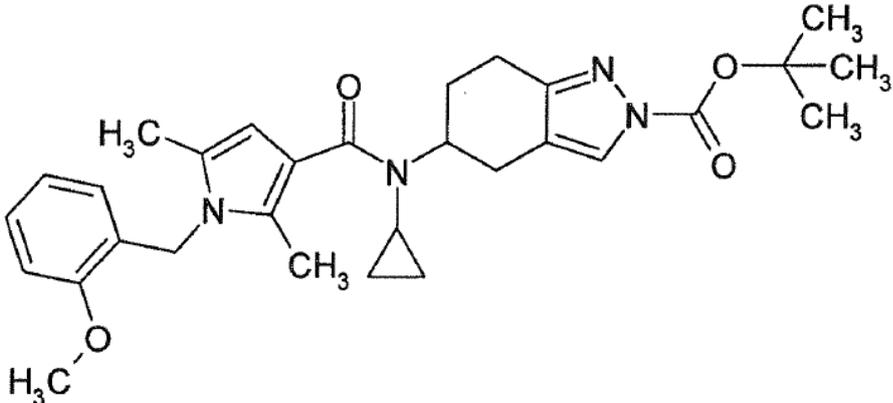
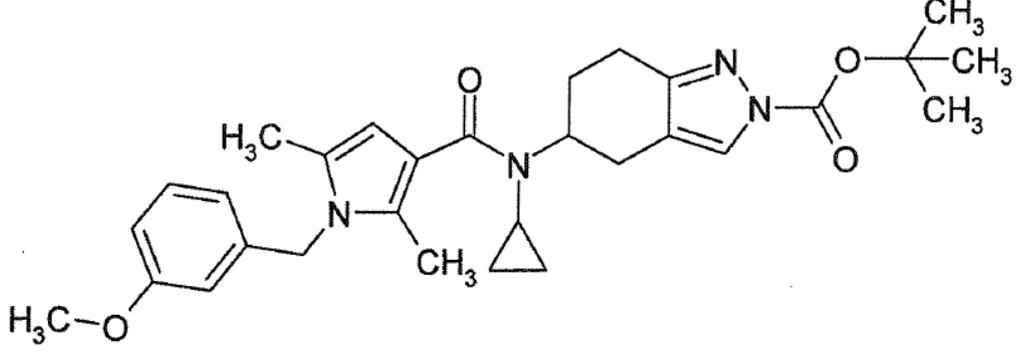
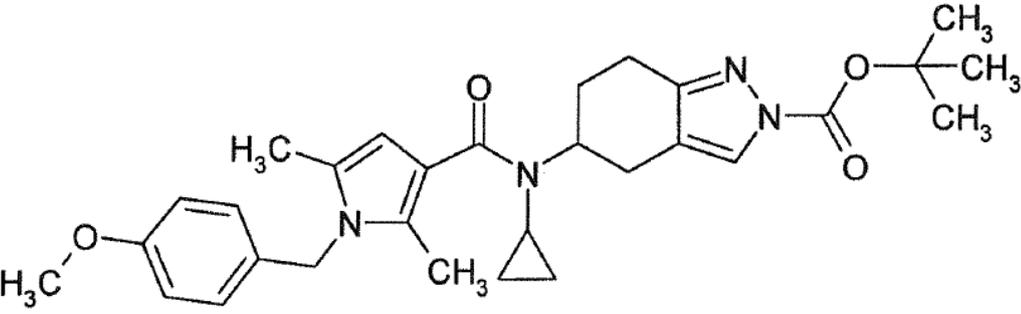
[Tabla 22]

98		
99		
100		
101		
102		

[Tabla 23]

103	 <chem>COc1ccc(cc1)CN2C=C(C)C(=O)O2</chem>	
104	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2C=C(C)C(=O)O2</chem>	
105	 <chem>CC1=C(C2=CN(C2)C3=CC=CC=C3CO)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	
106	 <chem>CCC1=C(C2=CN(C2)C3=CC=CC=C3CO)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	
107	 <chem>CC1=C(C2=CN(C2)C3=CC=CC=C3CO)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	
108	 <chem>CCC1=C(C2=CN(C2)C3=CC=CC=C3CO)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	

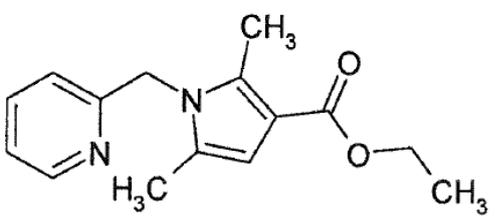
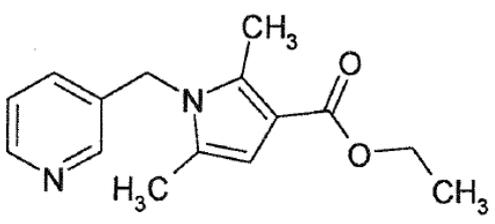
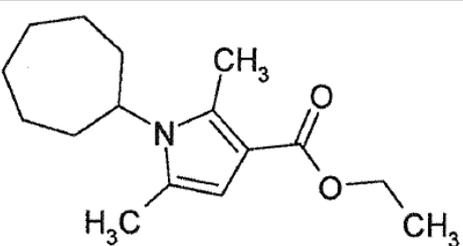
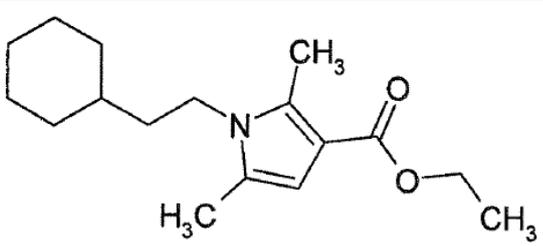
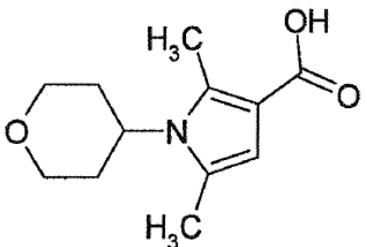
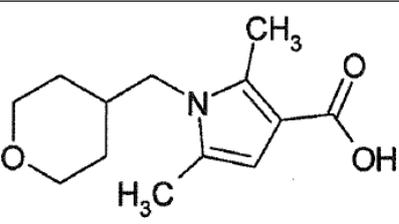
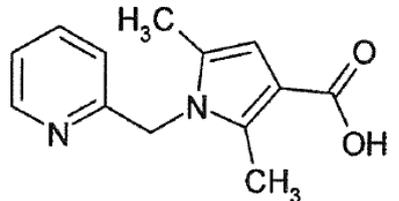
[Tabla 24]

109		
110		
111		
112		

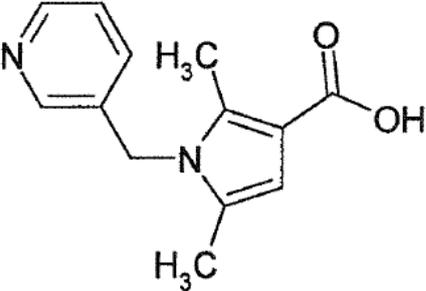
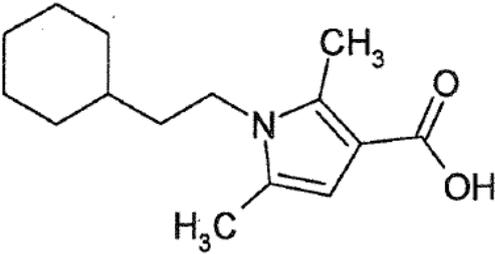
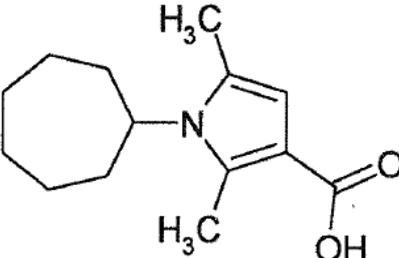
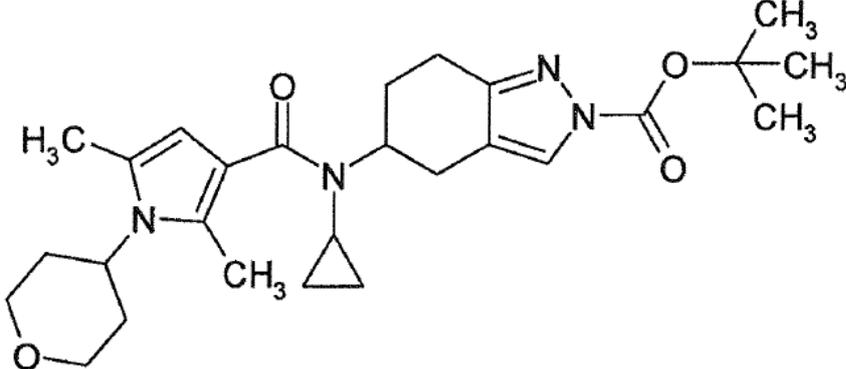
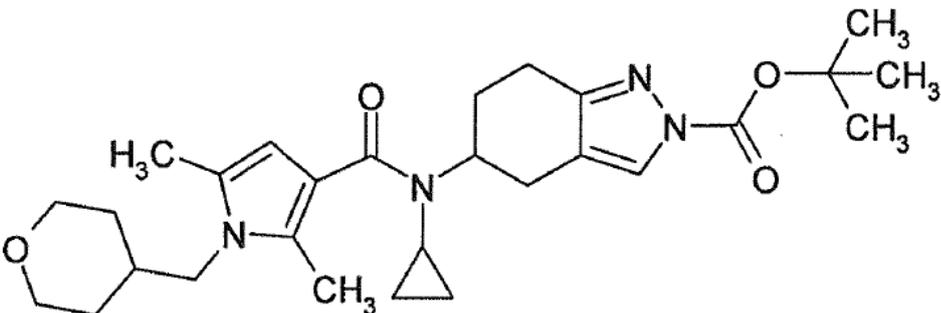
[Tabla 25]

113	<chem>Cc1c(C)c(C)cc(C1CN(C1)CC2=CN(C2)CN(C2)CC3=CC=CC=C3)C(=O)N(C4CC4)C5=CC=C(C=C5)CN(C)C</chem>
114	<chem>Cc1c(C)cc(C1CN(C1)CC2=CN(C2)CN(C2)CC3=CC=CC=C3)C(=O)N(C4CC4)C5=CC=C(C=C5)CN(C)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C(F)(F)F</chem>
115	<chem>CCc1c(C)cc(C1CN(C1)CC2=CN(C2)CN(C2)CC3=CC=CC=C3)C(=O)N(C4CC4)C5=CC=C(C=C5)CN(C)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C(F)(F)F</chem>
116	<chem>CC1=CC(C)=CN(C1)C(=O)OCC2=CC=CC=C2</chem>
117	<chem>CC1=CC(C)=CN(C1)CC2=CC=CC=C2C(=O)OCC3=CC=CC=C3</chem>

[Tabla 26]

118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

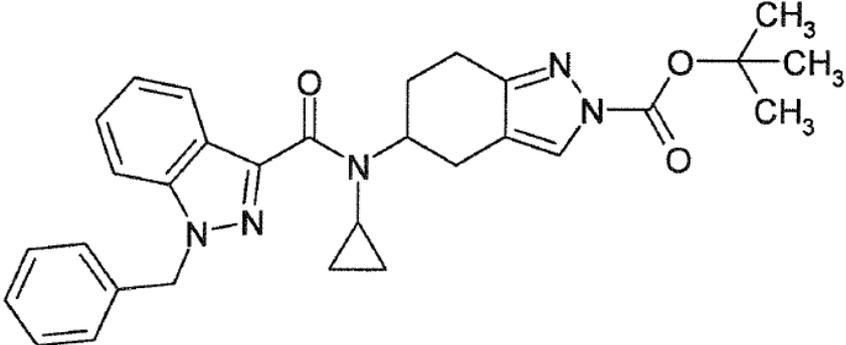
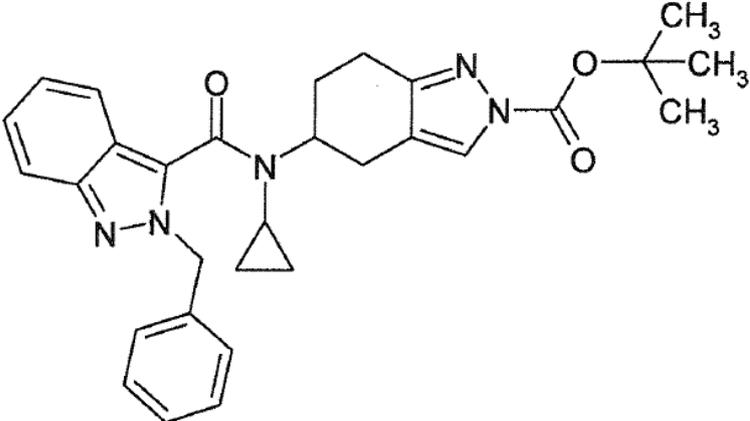
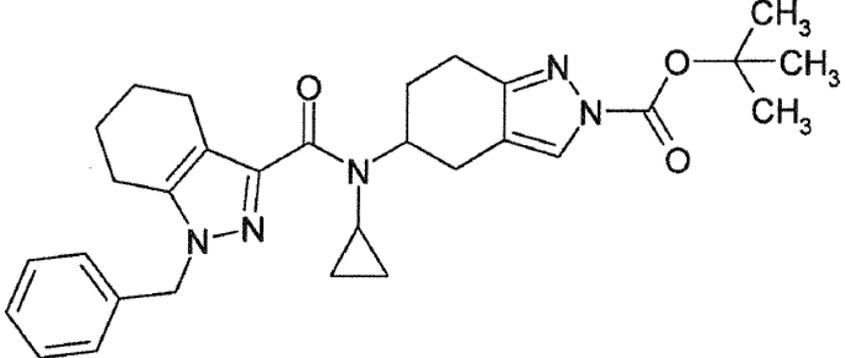
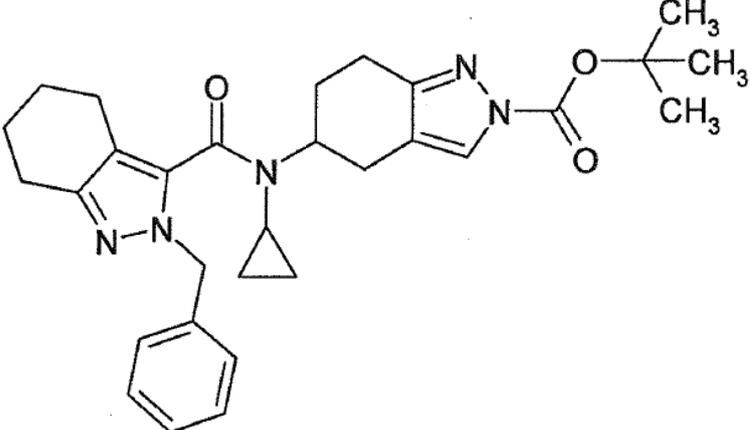
[Tabla 27]

125		
126		
127		
128		
129		

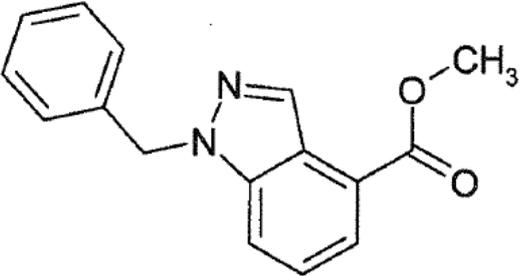
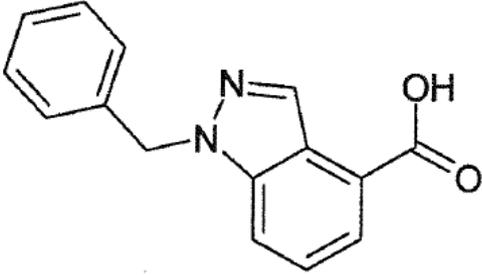
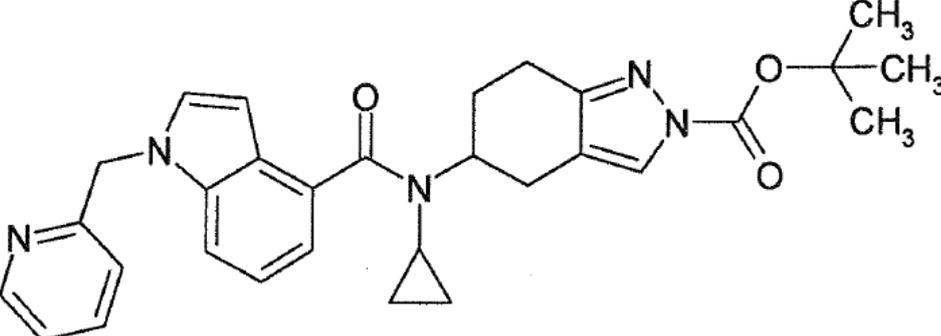
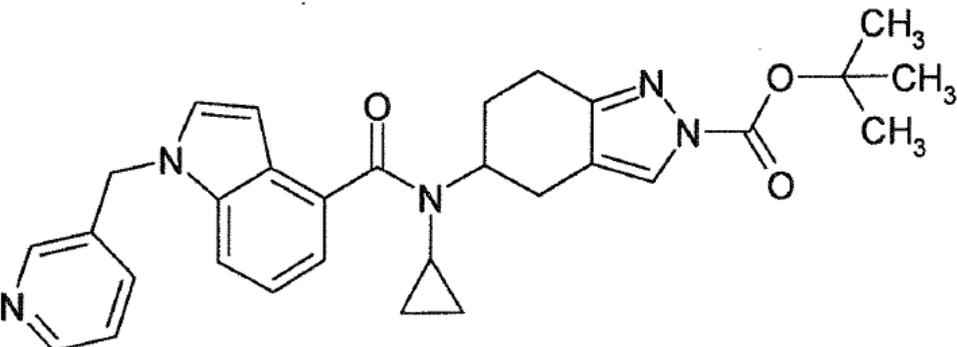
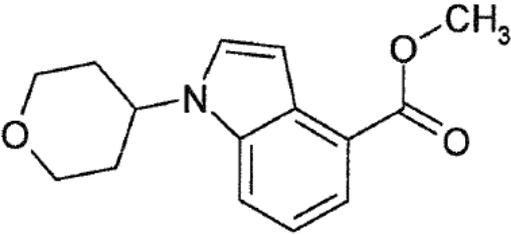
[Tabla 28]

130	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(C)C2C(=O)N3C4CCN(C4)CC3C5=CN(C)C(=O)OC6(C)C(C)C6</chem>
131	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(C)C2C(=O)N3C4CCN(C4)CC3C5=CN(C)C(=O)OC6(C)C(C)C6</chem>
132	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(C)C2C(=O)N3C4CCN(C4)CC3C5=CN(C)C(=O)OC6(C)C(C)C6</chem>
133	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(C)C2C(=O)N3C4CCN(C4)CC3C5=CN(C)C(=O)OC6(C)C(C)C6</chem>
134	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(C)C2C(=O)N3C4CCN(C4)CC3C5=CN(C)C(=O)OC6(C)C(C)C6</chem>

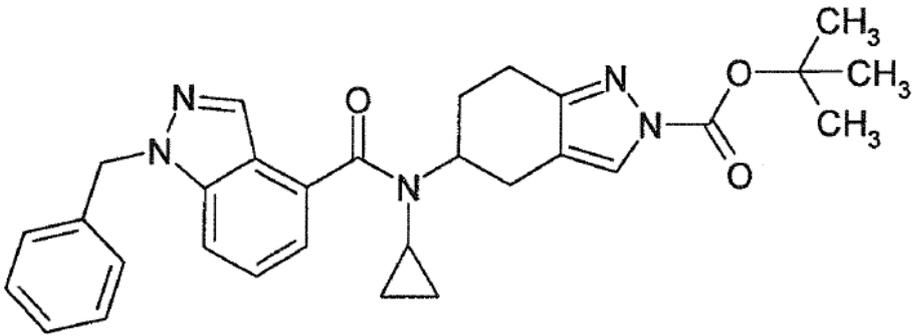
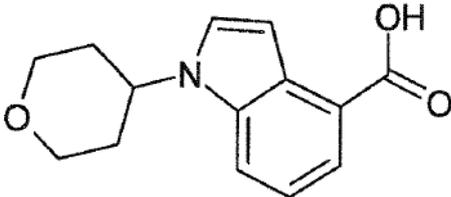
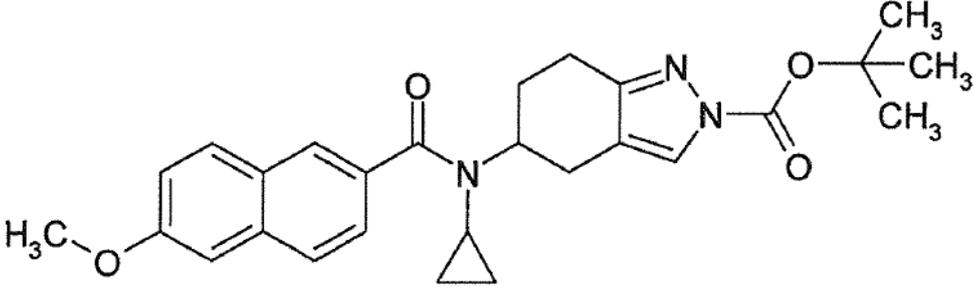
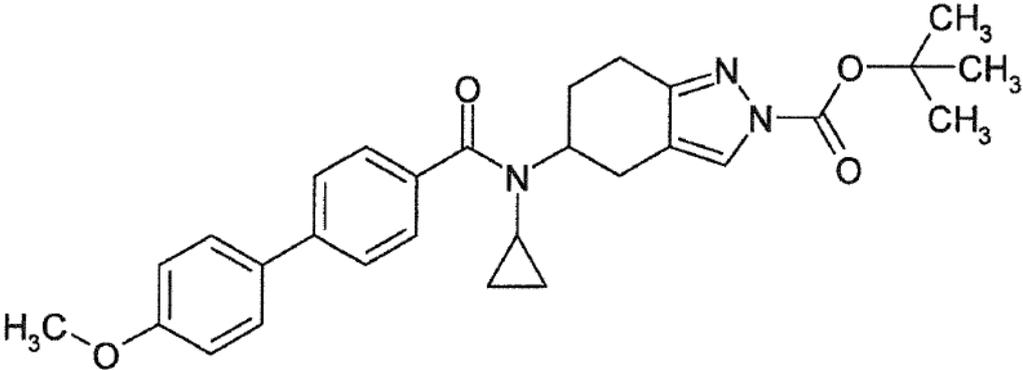
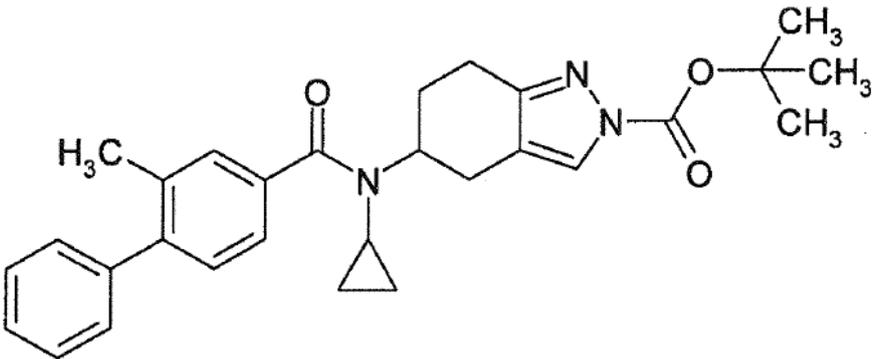
[Tabla 29]

135		
136		
137		
138		

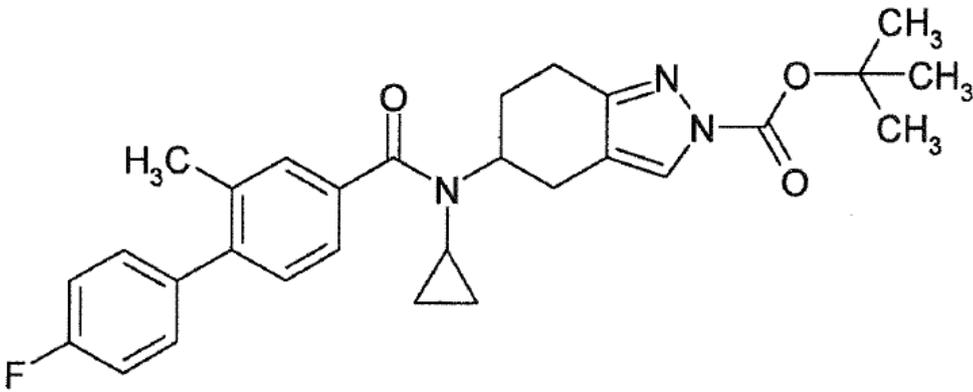
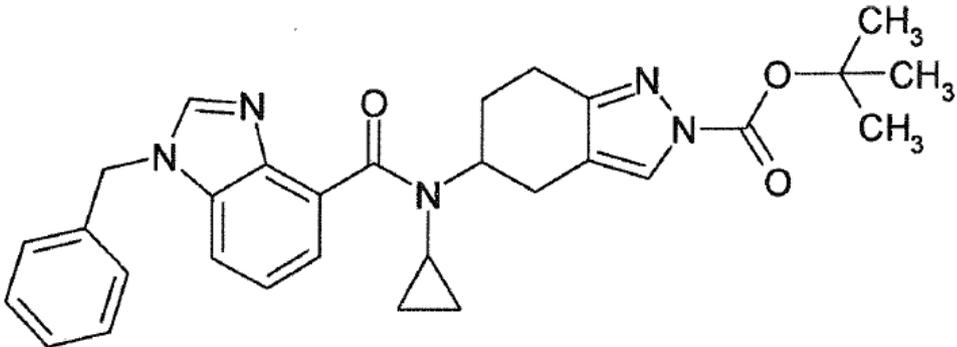
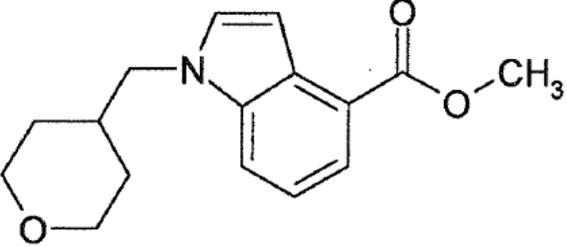
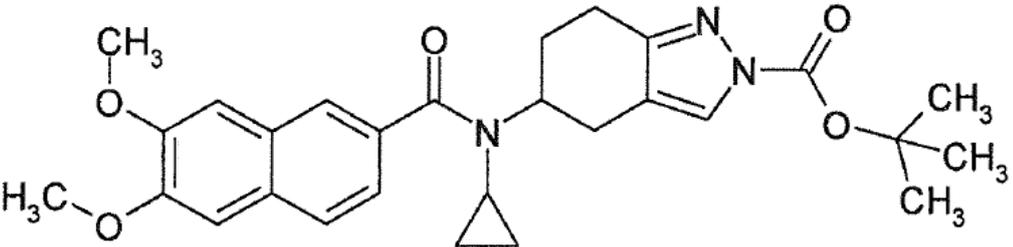
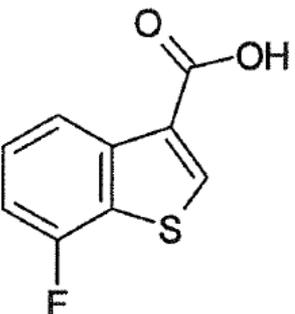
[Tabla 30]

139		
140		
141		
142		
143		

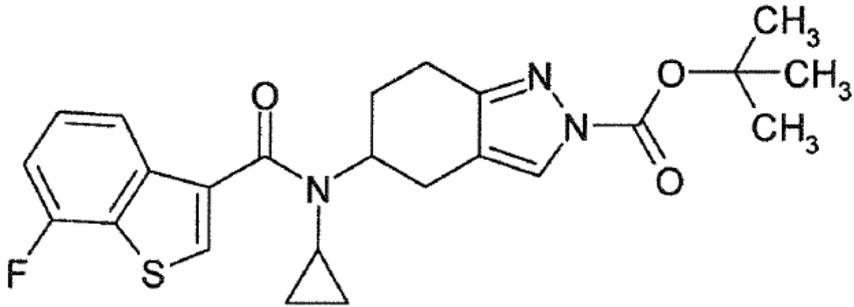
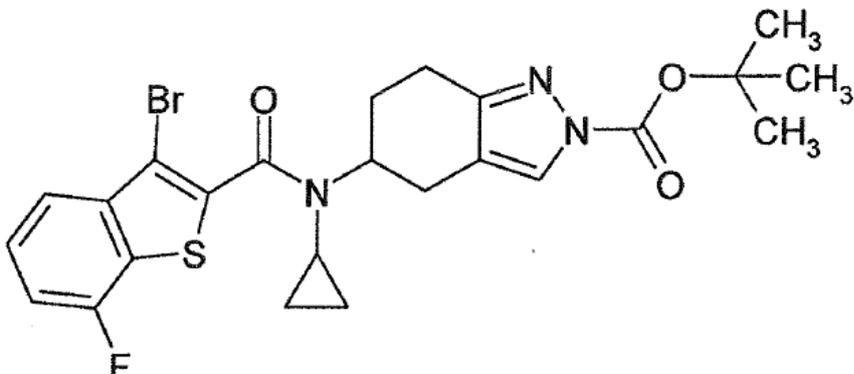
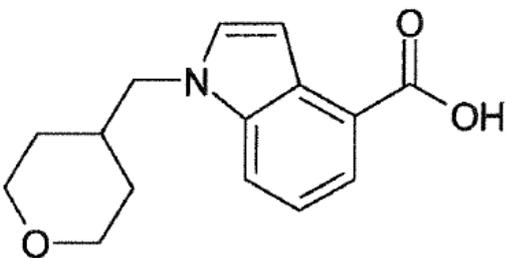
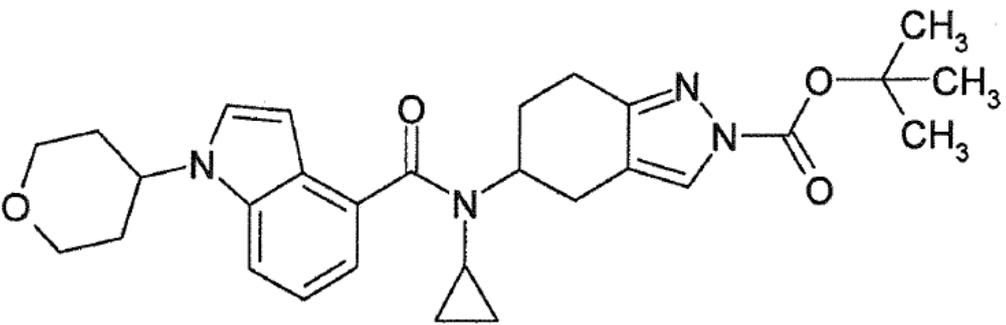
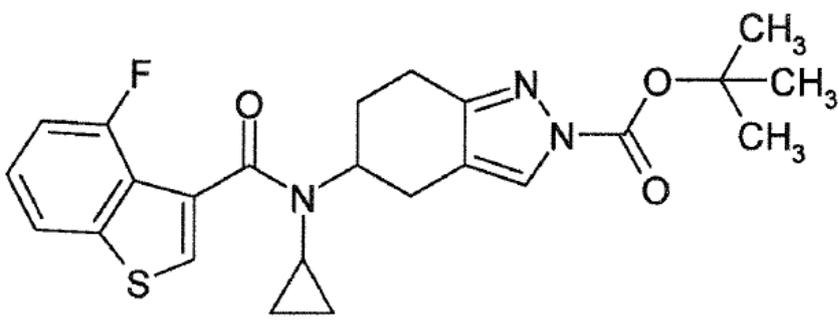
[Tabla 31]

144		
145		
146		
147		
148		

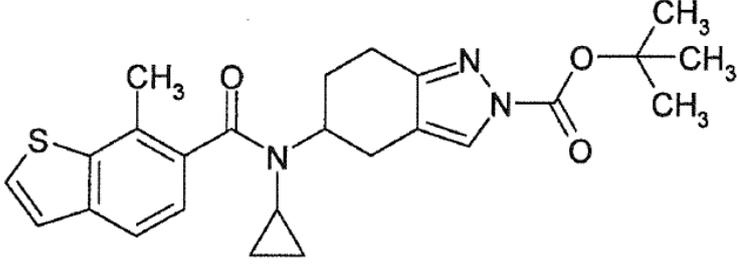
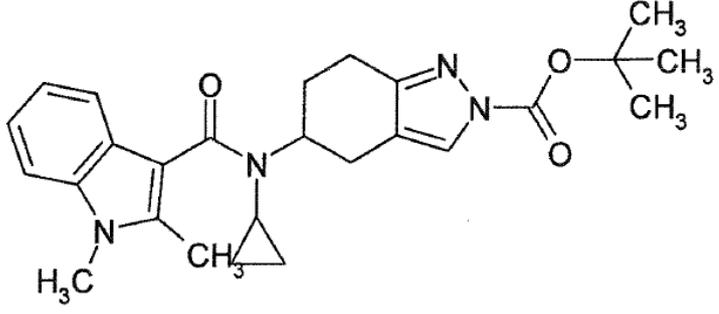
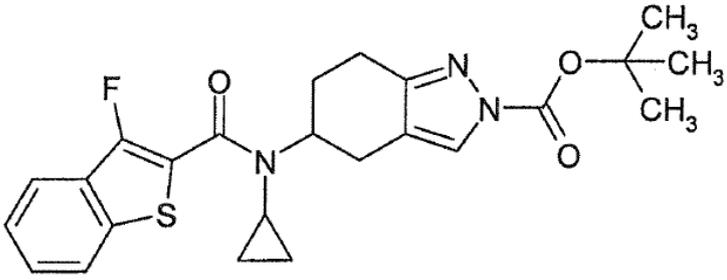
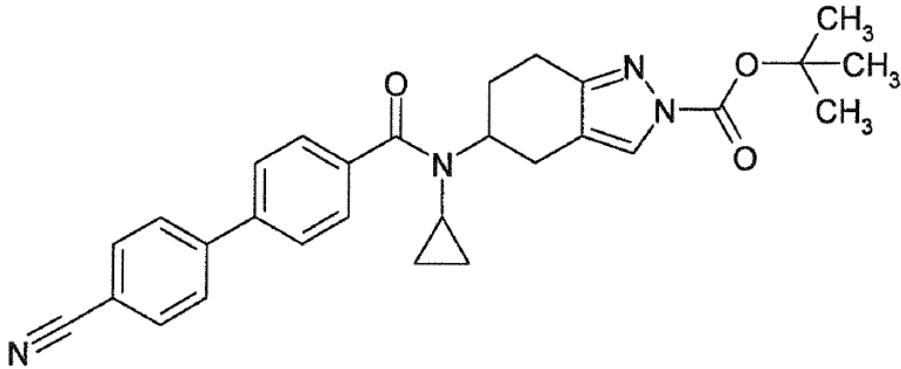
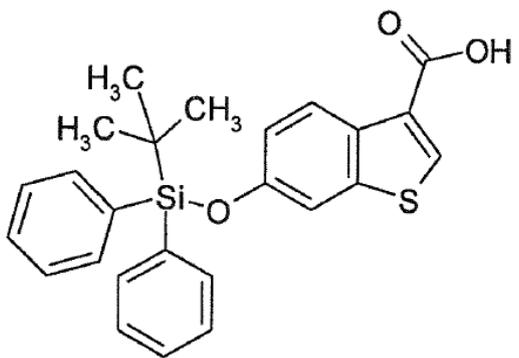
[Tabla 32]

149		
150		
151		
152		
153		

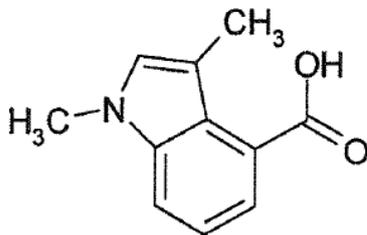
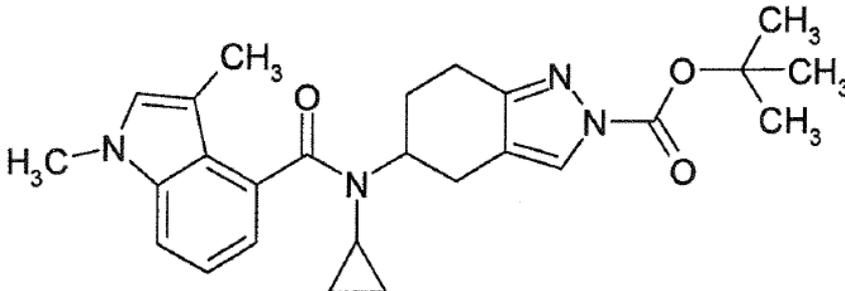
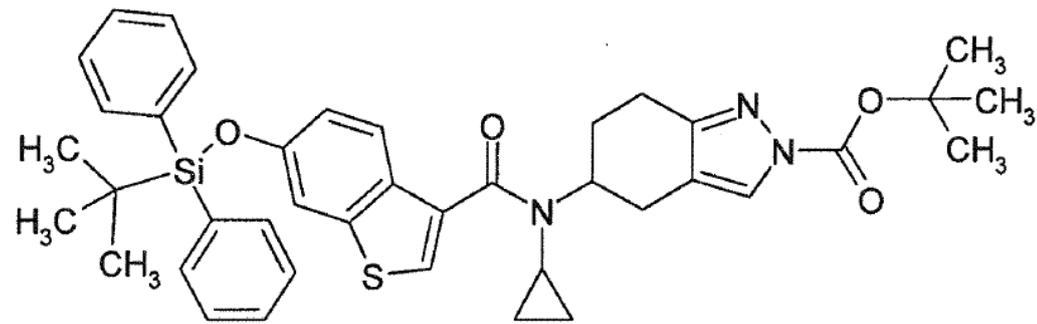
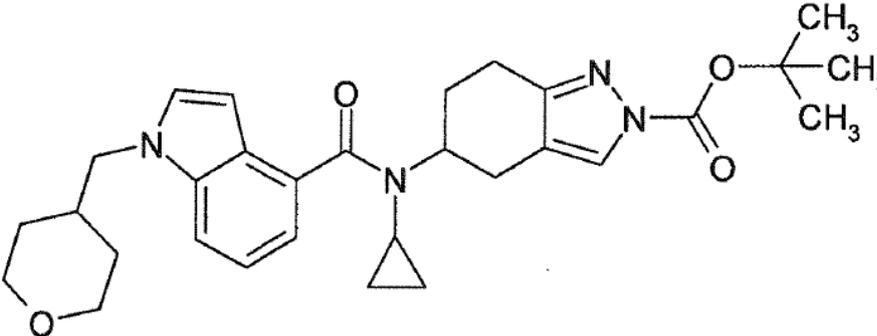
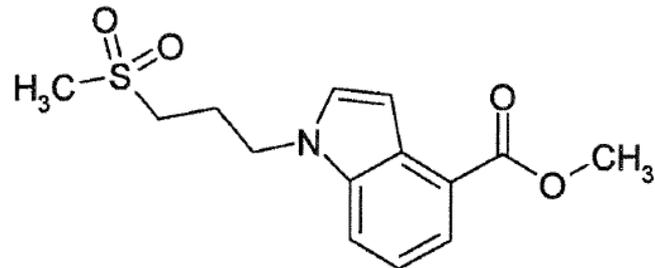
[Tabla 33]

154		
155		
156		
157		
158		

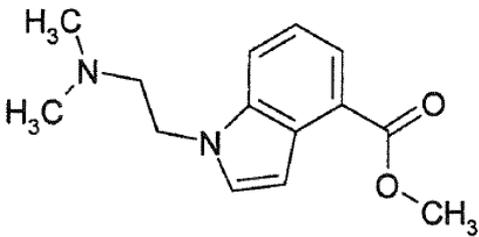
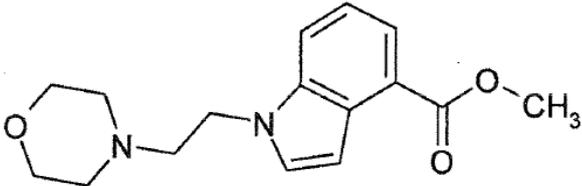
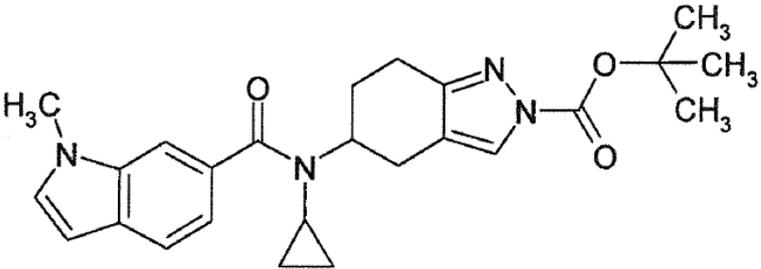
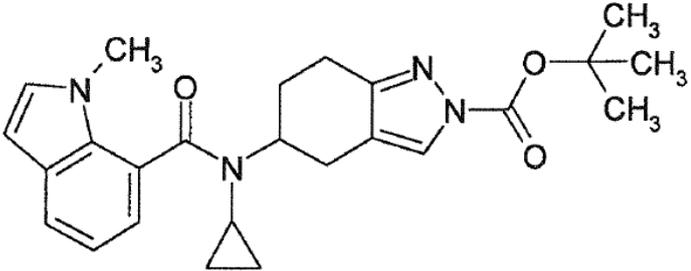
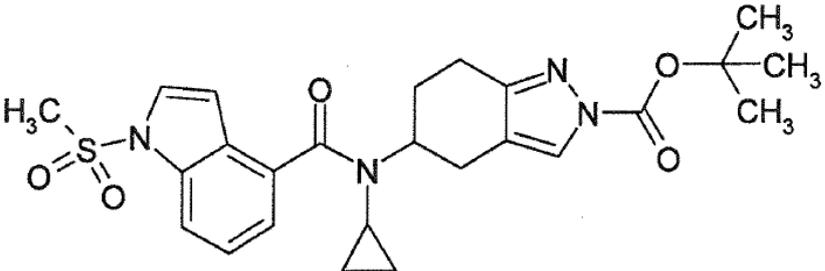
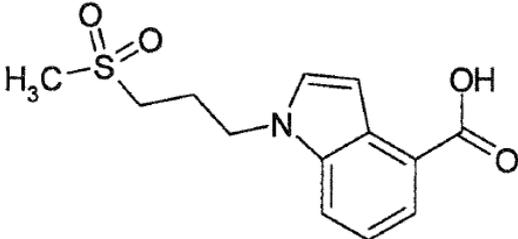
[Tabla 34]

159	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)S=C2C(=O)N(C3CC3)C4=CC=CN5C(=C4)CCN5C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
160	 <chem>CC1=CN2C=CC=C12C(=O)N(C3CC3)C4=CC=CN5C(=C4)CCN5C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
161	 <chem>Fc1c2ccccc2s1C(=O)N(C3CC3)C4=CC=CN5C(=C4)CCN5C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
162	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)C3=CC=CN4C(=C3)CCN4C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
163	 <chem>CC(C)(C)Si(C1=CC=CC=C1)OC2=CC=C3C(=C2)S=C3C(=O)O</chem>	

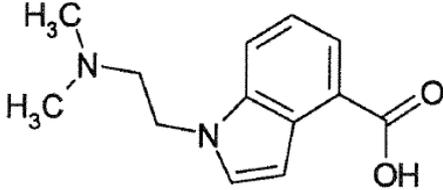
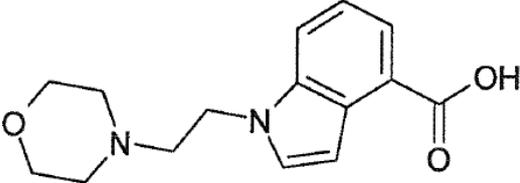
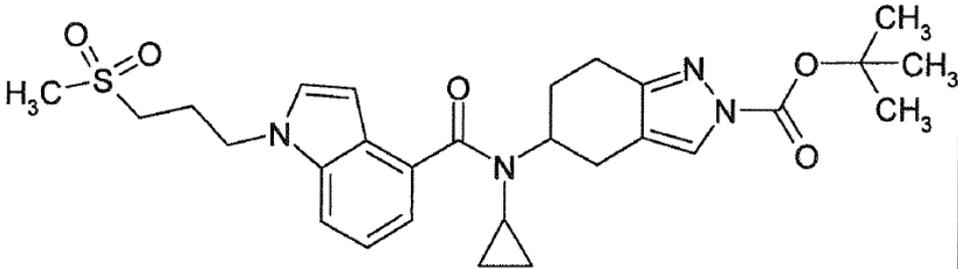
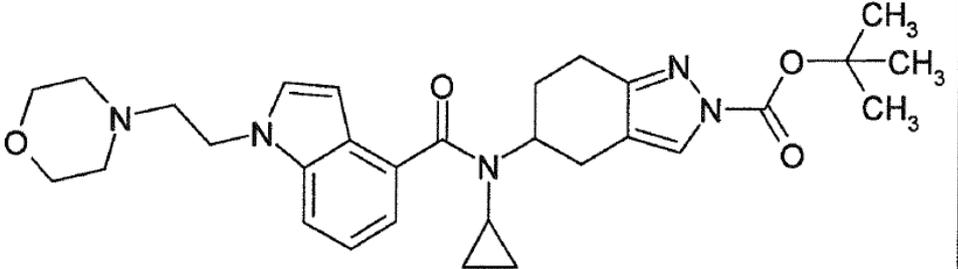
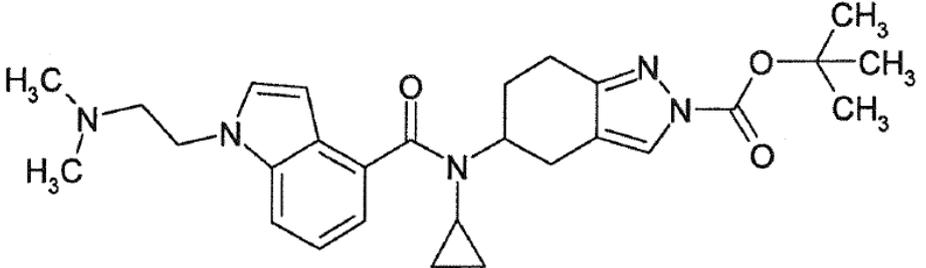
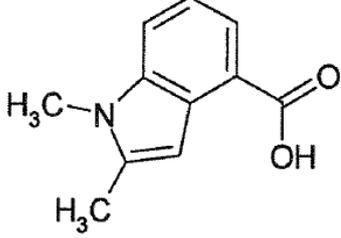
[Tabla 35]

164	 <chem>CN1C=C2C(=C1)C(=O)O=C2C</chem>
165	 <chem>CC1=C2C(=C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3CC3)C4CC5C(=N4)N(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
166	 <chem>CC1=C2C(=C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3CC3)C4CC5C(=N4)N(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC(C)(C)[Si](OC1=CC=C2C(=C1)S=C2C(=O)N(C3CC3)C4CC5C(=N4)N(C5)C(=O)OC(C)(C)C)C6=CC=CC=C6</chem>
167	 <chem>CC1=C2C(=C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3CC3)C4CC5C(=N4)N(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>C1CCN(C1)C2=CC=C3C(=C2)C(=O)N(C3)C(=O)N(C4CC4)C5CC6C(=N5)N(C6)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
168	 <chem>CC1=C2C(=C1)C(=O)OC2N(C)C3=CC=CC=C3</chem> <chem>CCS(=O)(=O)CCCN1C=C2C(=C1)C(=O)OC2C</chem>

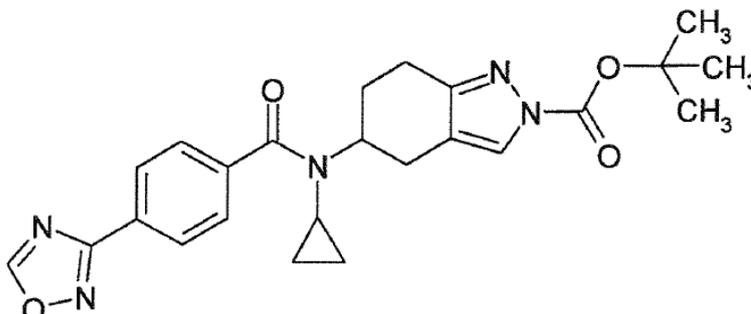
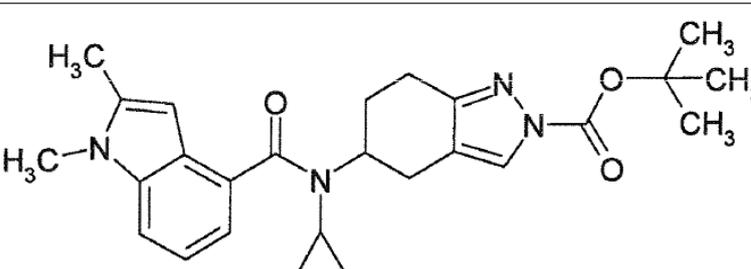
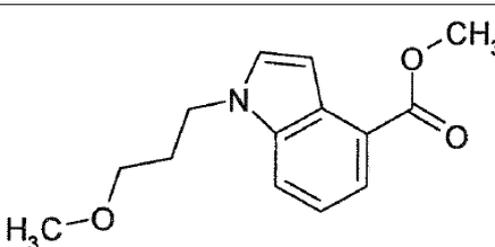
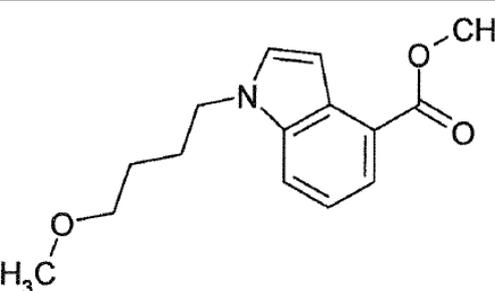
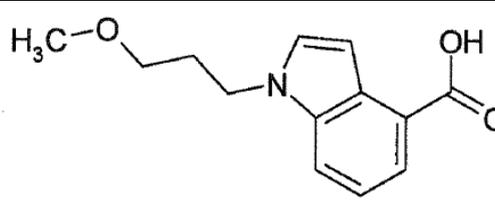
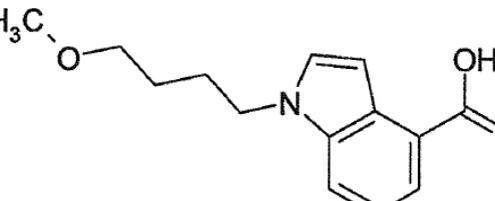
[Tabla 36]

169		
170		
171		
172		
173		
174		

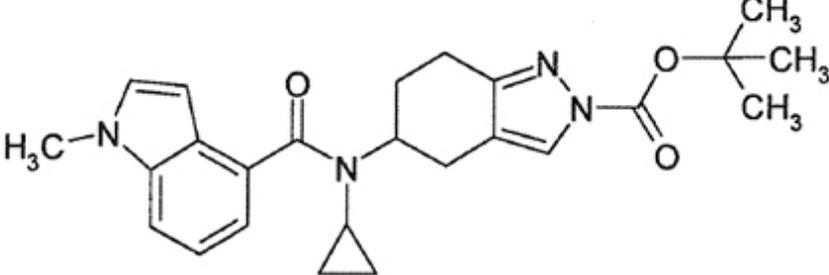
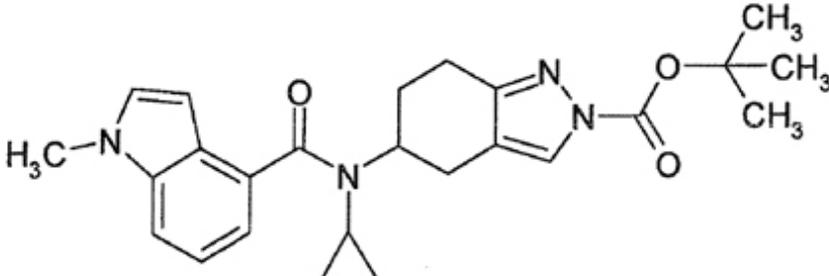
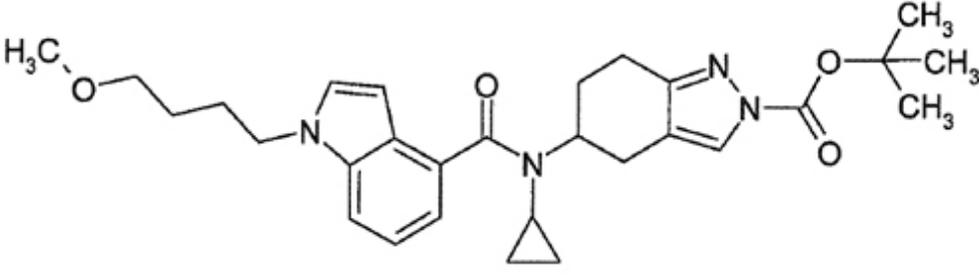
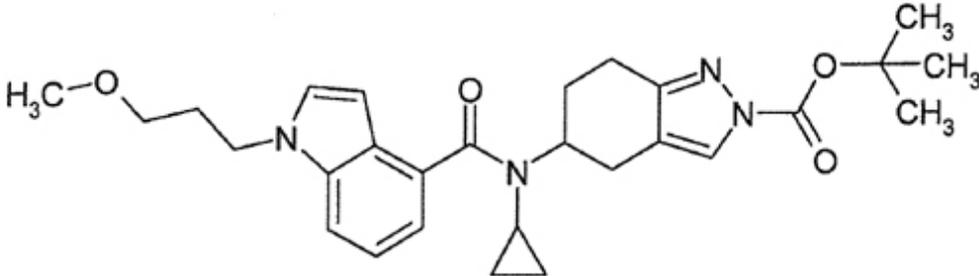
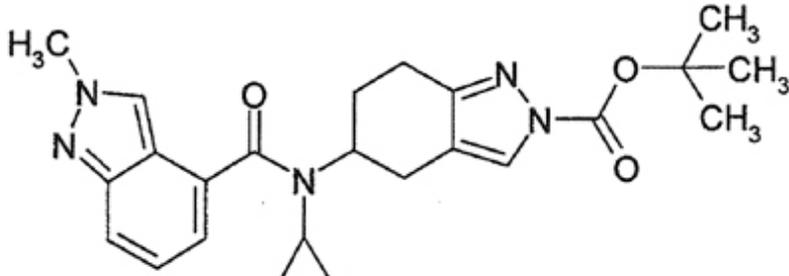
[Tabla 37]

175		
176		
177		
178		
179		
180		

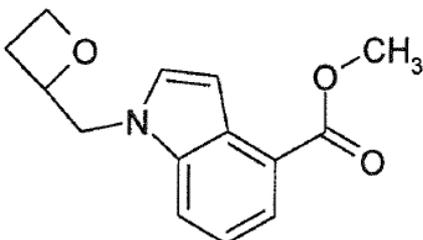
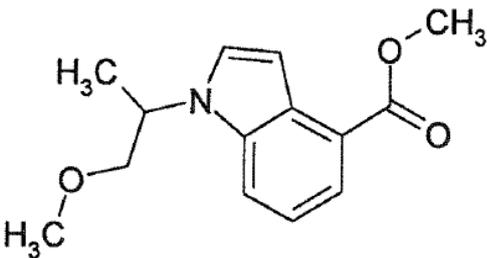
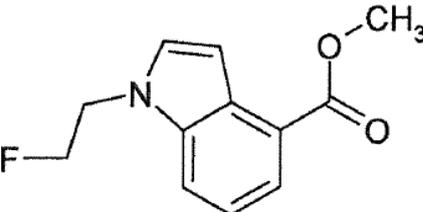
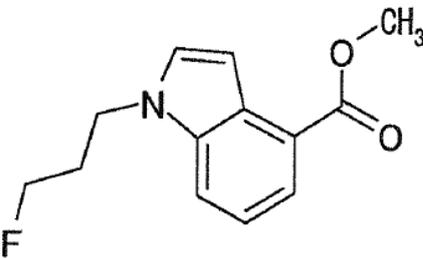
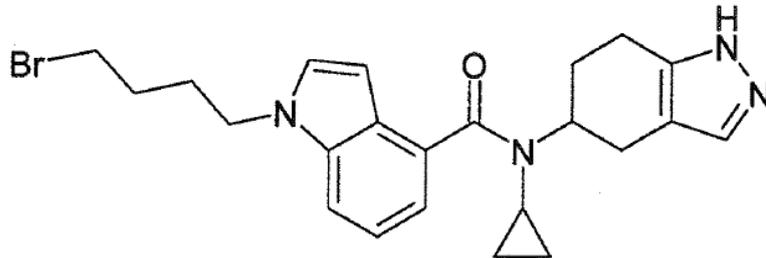
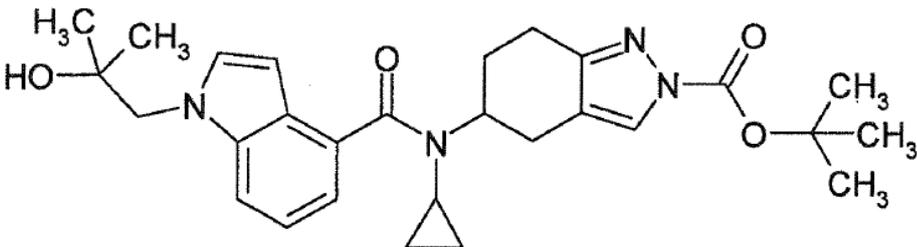
[Tabla 38]

181		
182		
183		
184		
185		
186		

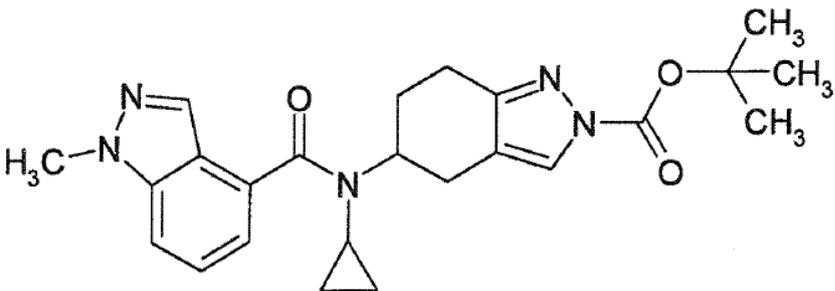
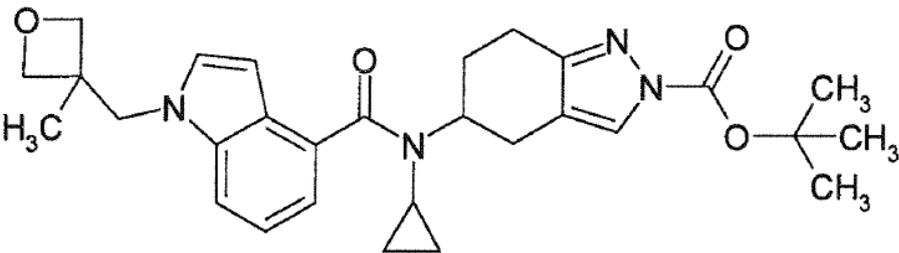
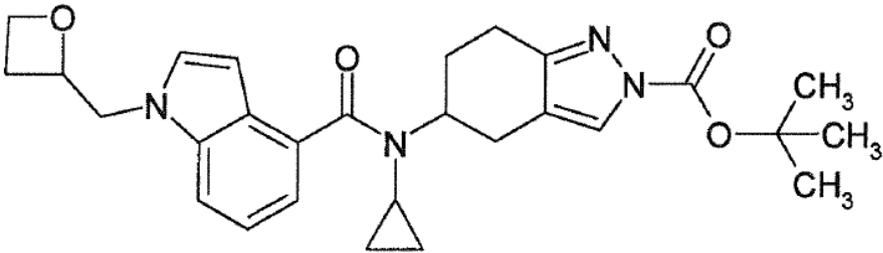
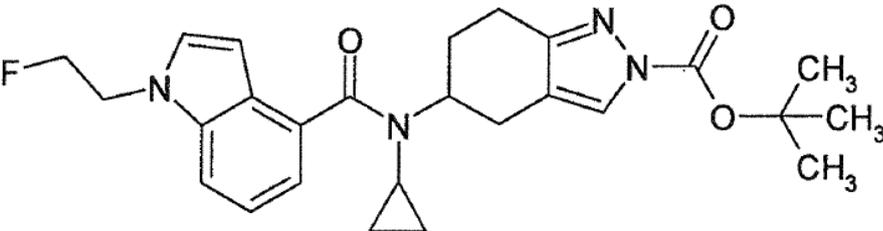
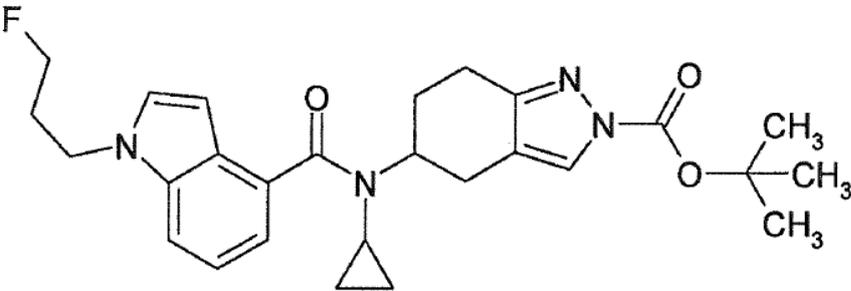
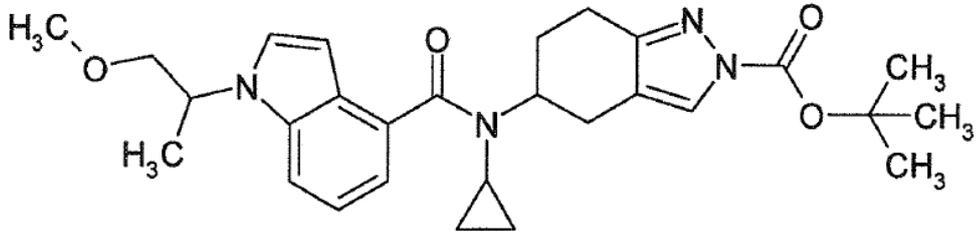
[Tabla 39]

187		Quiral
188		Quiral
189		
190		
191		

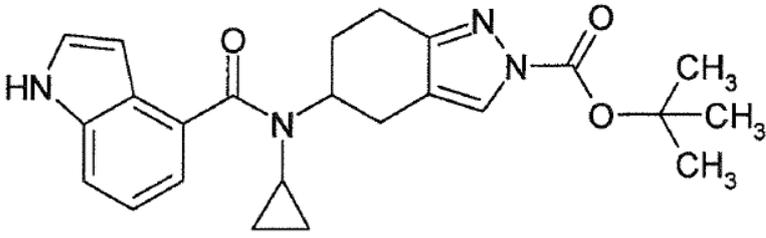
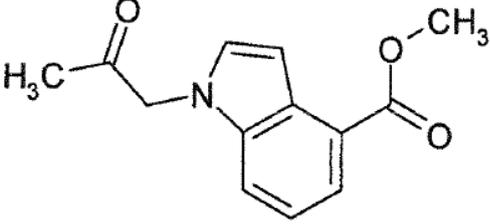
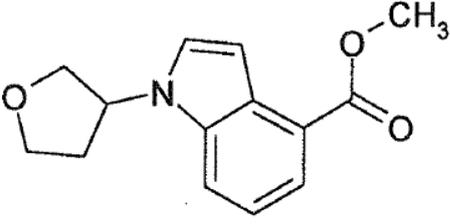
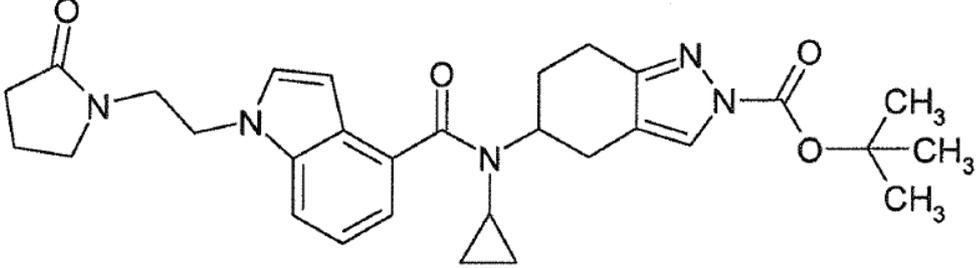
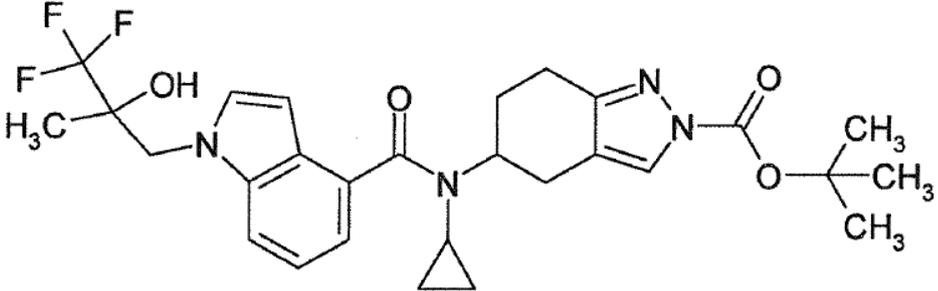
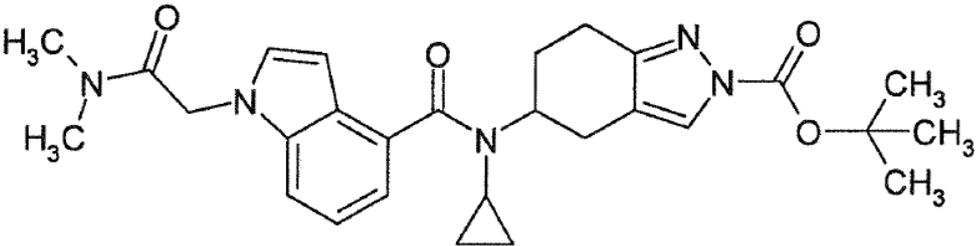
[Tabla 40]

192		
193		
194		
195		
196		
197		

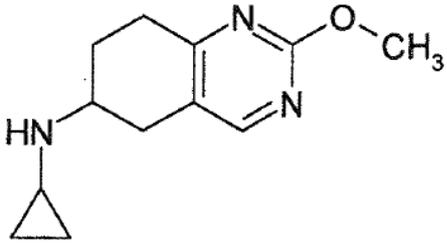
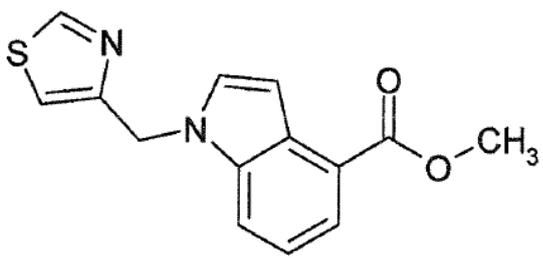
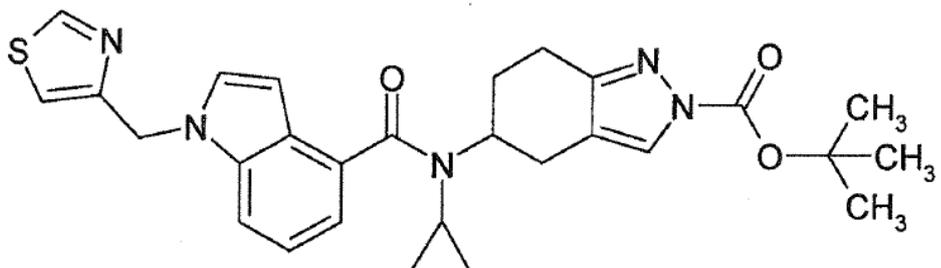
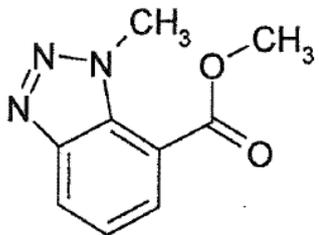
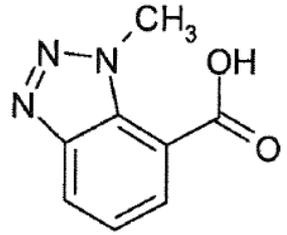
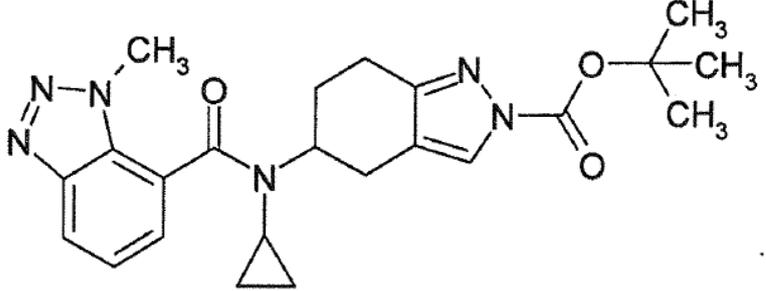
[Tabla 41]

198		
199		
200		
201		
202		
203		

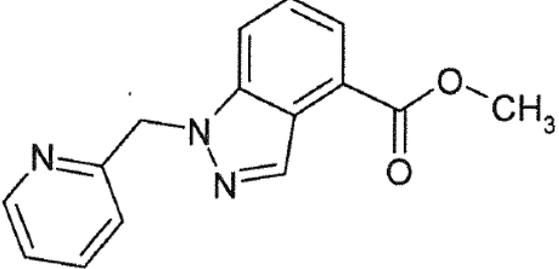
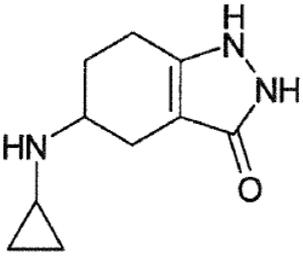
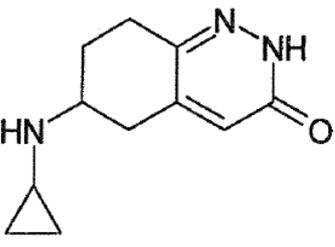
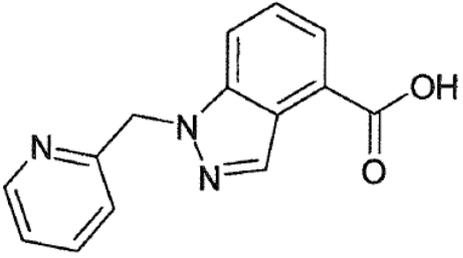
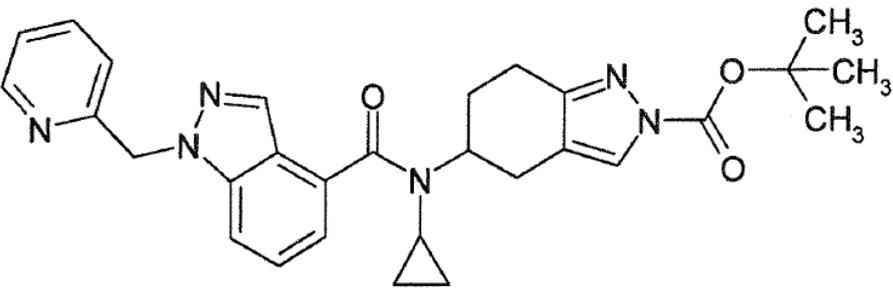
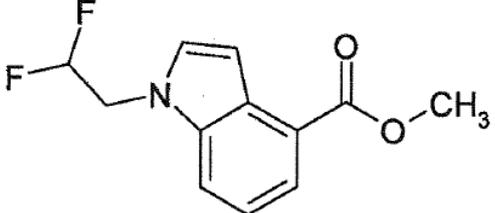
[Tabla 42]

204		
205		
206		
207		
208		
209		

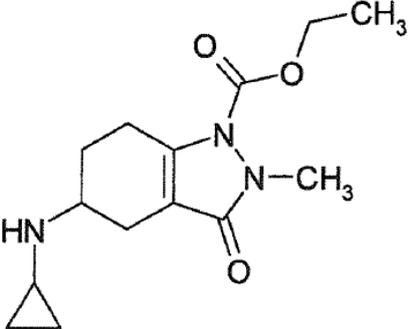
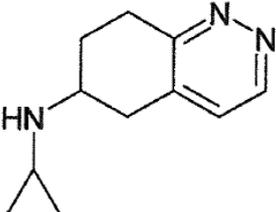
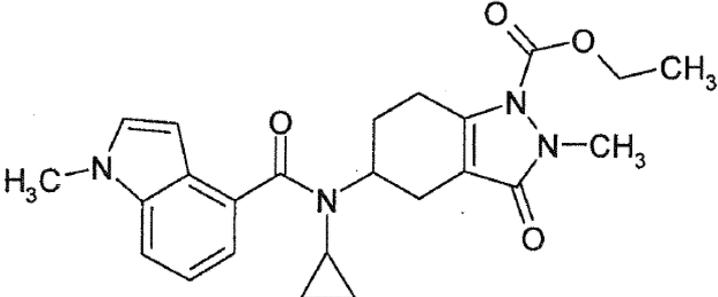
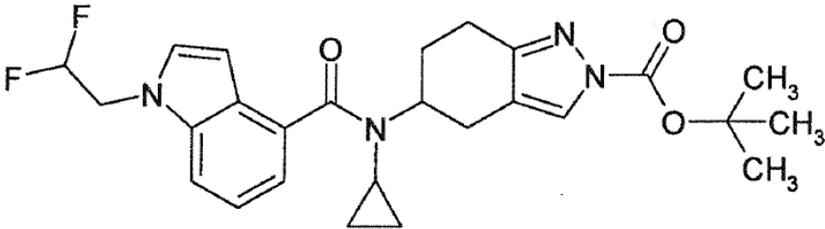
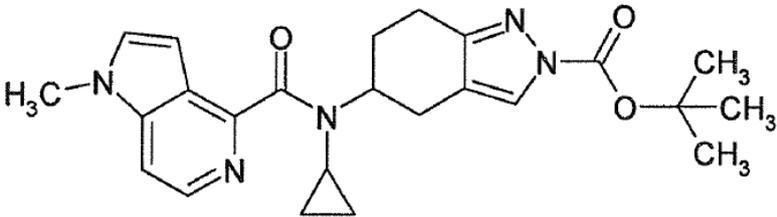
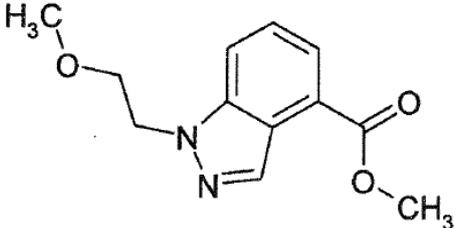
[Tabla 43]

210		
211		
212		
213		
214		
215		

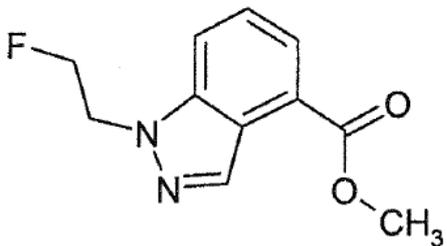
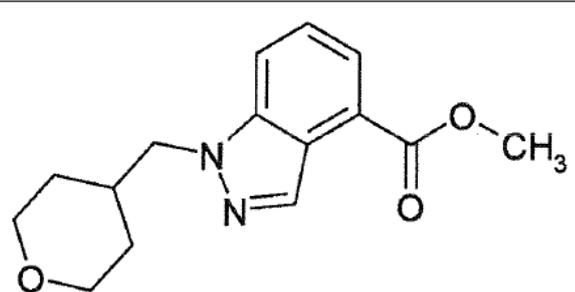
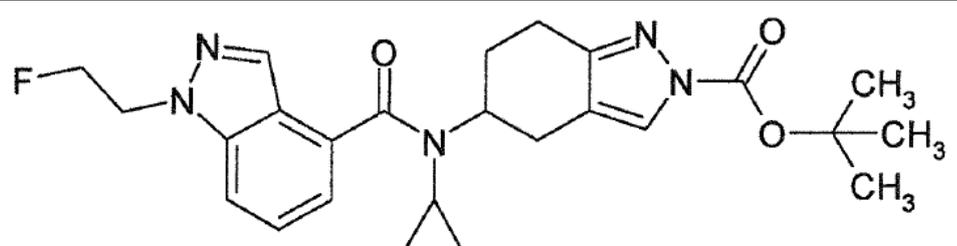
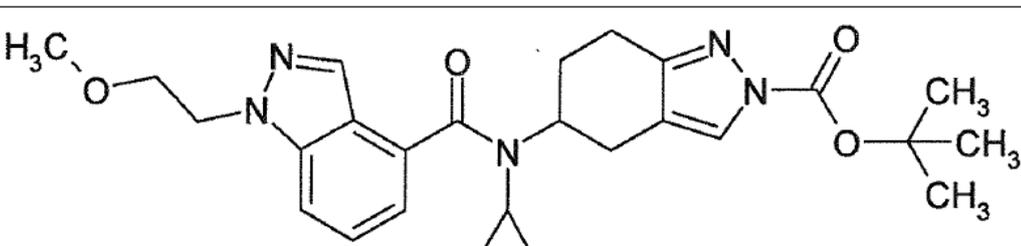
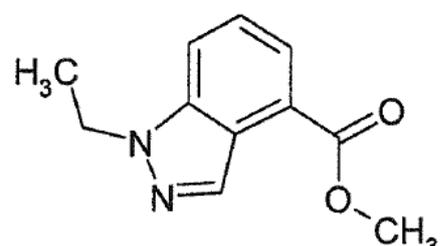
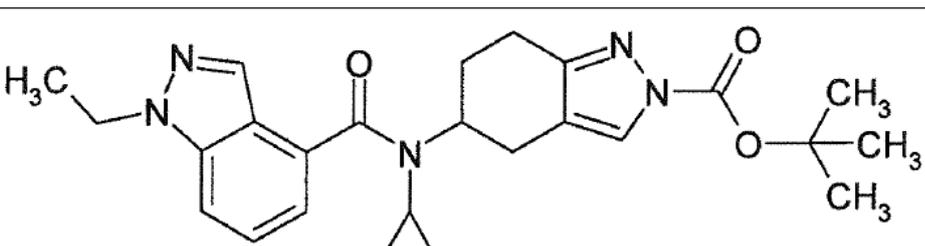
[Tabla 44]

216	
217	
218	
219	
220	
221	

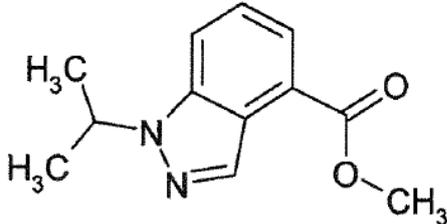
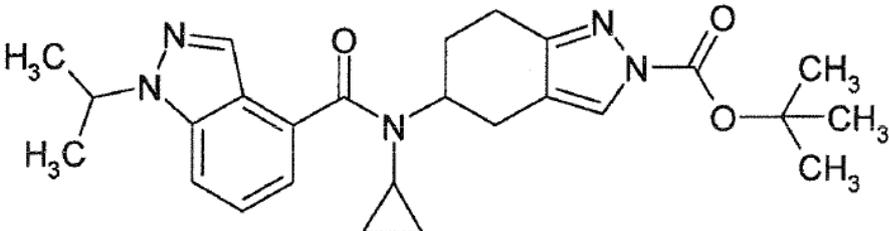
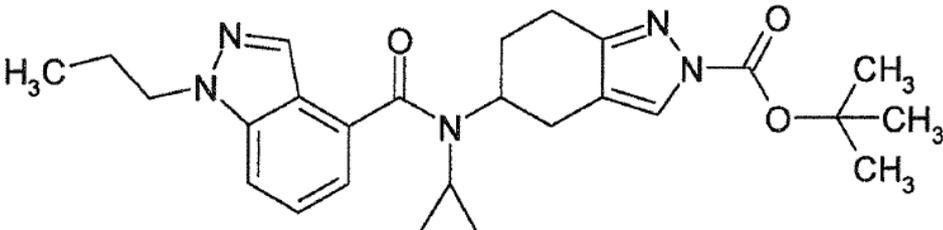
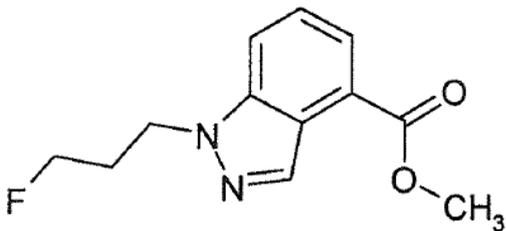
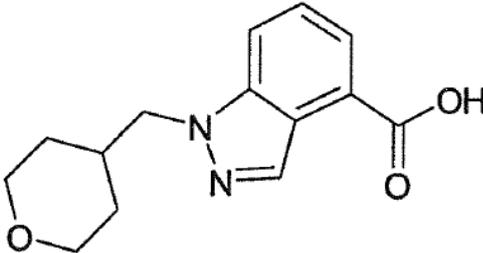
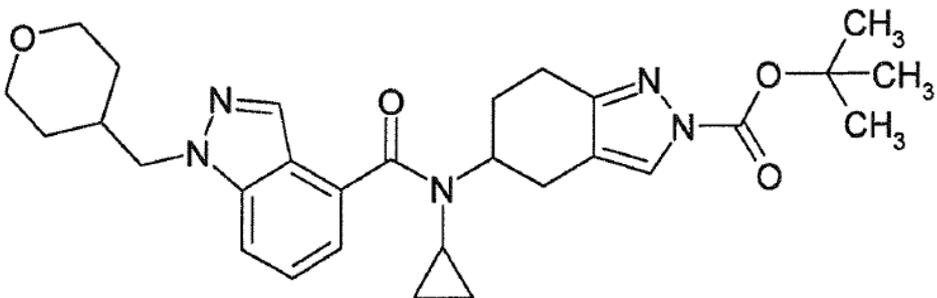
[Tabla 45]

222		
223		Sal: HCl
224		
225		
226		
227		

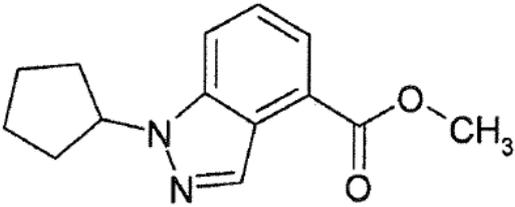
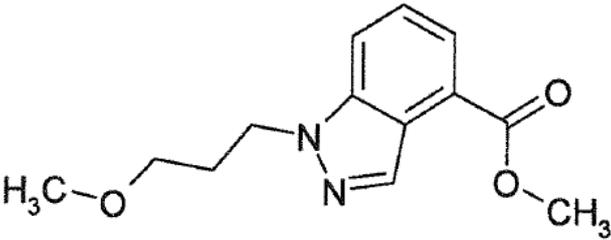
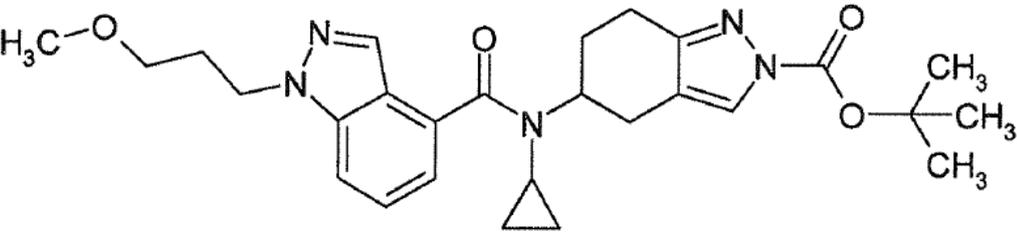
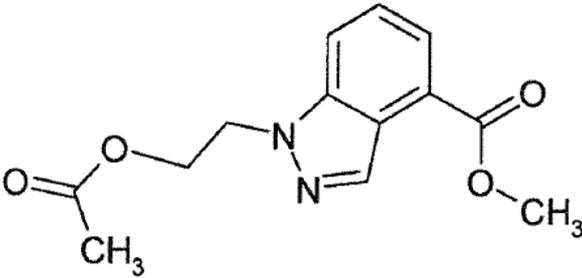
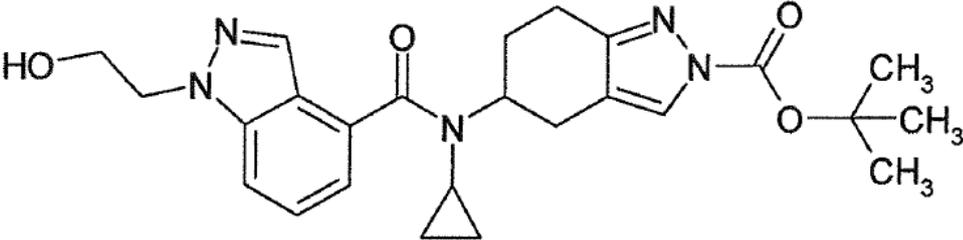
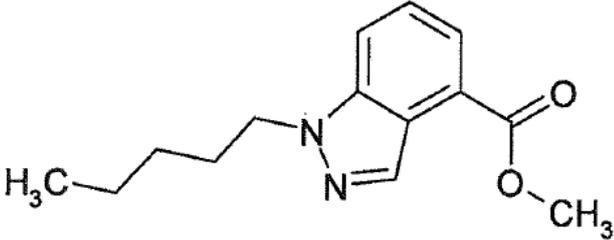
[Tabla 46]

228		
229		
230		
231		
232		
233		

[Tabla 47]

234	 <chem>CC(C)N(C)c1c2ccccc2n1C(=O)OC</chem>	
235	 <chem>CC(C)N(C)c1c2ccccc2n1C(=O)N(C3CC3)c4c5ccccc5n4C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
236	 <chem>CCCN(C)c1c2ccccc2n1C(=O)N(C3CC3)c4c5ccccc5n4C(=O)OC(C)(C)C</chem>	
237	 <chem>CCCC(F)N(C)c1c2ccccc2n1C(=O)OC</chem>	
238	 <chem>C1CCOCC1CN(C)c1c2ccccc2n1C(=O)O</chem>	
239	 <chem>C1CCOCC1CN(C)c1c2ccccc2n1C(=O)N(C3CC3)c4c5ccccc5n4C(=O)OC(C)(C)C</chem>	

[Tabla 48]

240		
241		
242		
243		
244		
245		

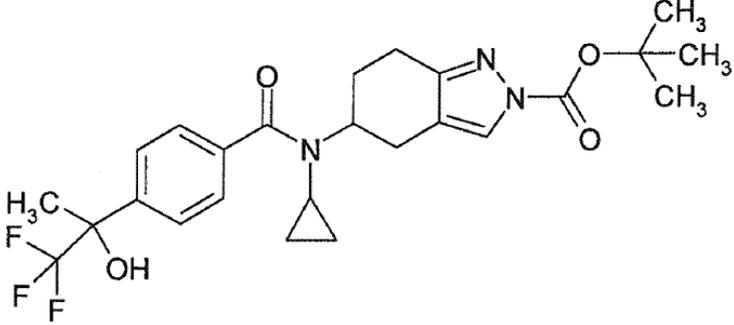
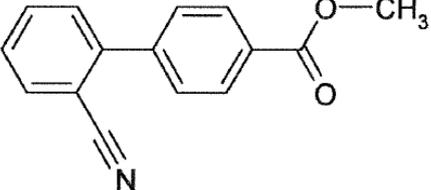
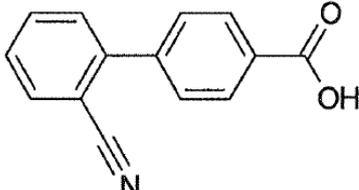
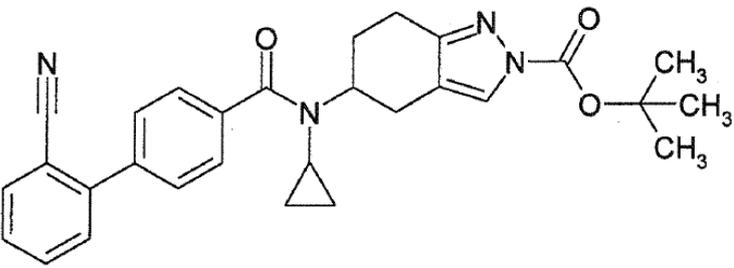
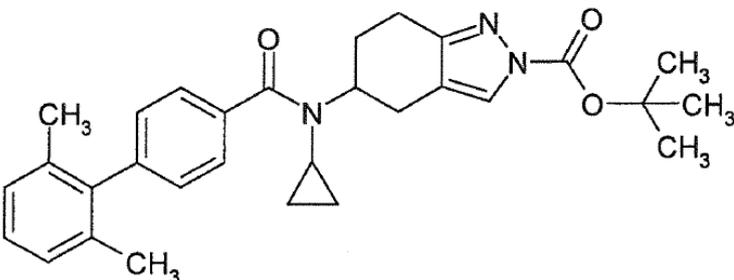
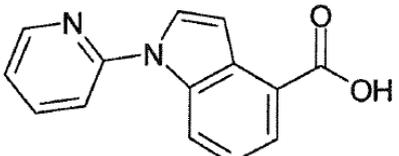
[Tabla 49]

246	<chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12Cn1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>
247	<chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12Nc3ccccn3</chem>
248	<chem>OC(=O)c1c[nH]c2ccccc12Cn1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>
249	<chem>CC1=CN2C=CC=NC2=C1C(=O)N3CCCC3</chem>
250	<chem>OC(=O)c1c[nH]c2ccccc12N3CCCC3</chem>
251	<chem>COC(=O)c1c[nH]c2ccccc12NCC(O)C</chem>

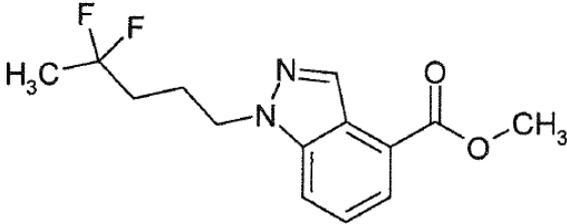
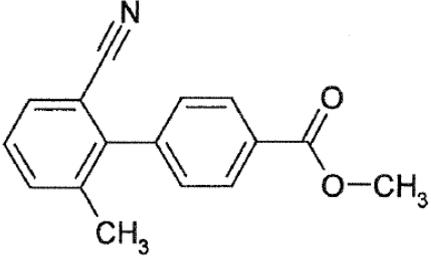
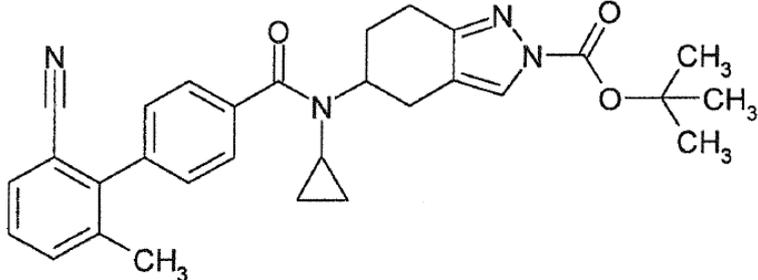
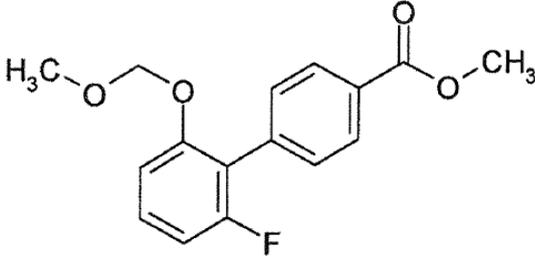
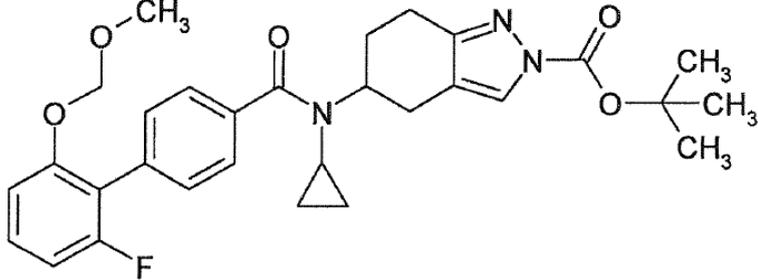
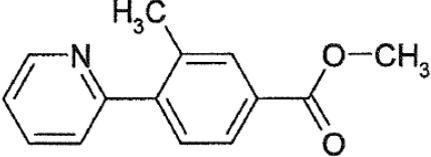
[Tabla 50]

252	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1C=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N4C=NC5=C4C=CC=C5CN(C5)C(C)C(O)C</chem>	
253	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1C=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N4C=NC5=C4C=CC=C5CN(C5)Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	
254	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1C=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N4C=NC5=C4C=CC=C5CN(C5)CC6CCCC6</chem>	
255	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1C=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N4C=NC5=C4C=CC=C5CN(C5)Cc1ccc(C(=O)C)cc1</chem>	
256	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1C=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N4C=NC5=C4C=CC=C5CN(C5)Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	

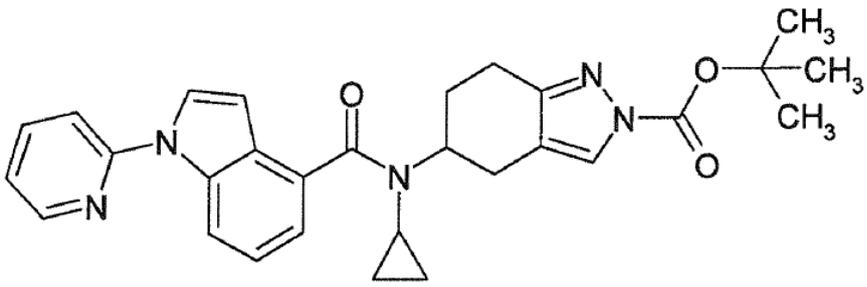
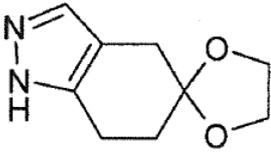
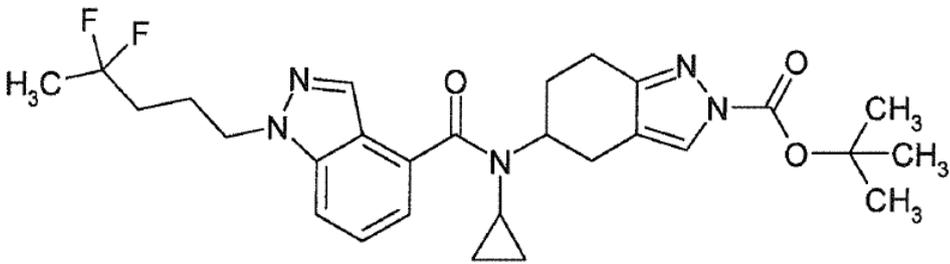
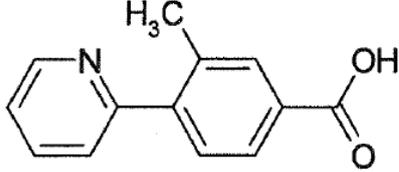
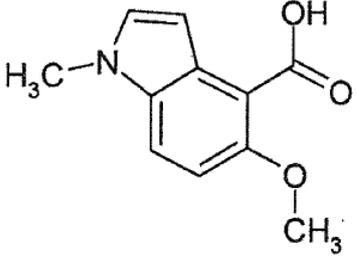
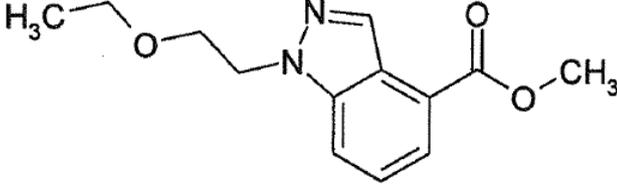
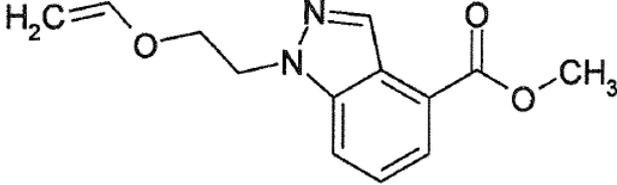
[Tabla 51]

257		
258		
259		
260		
261		
262		

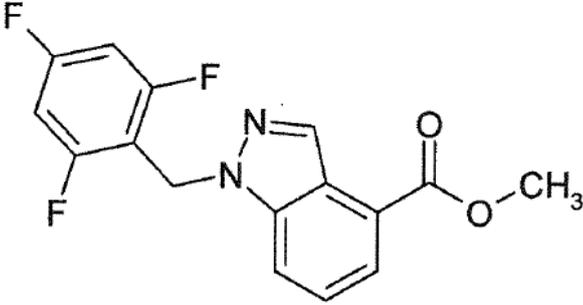
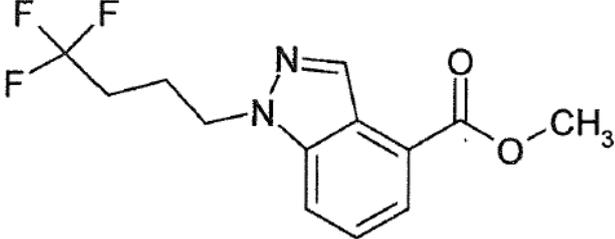
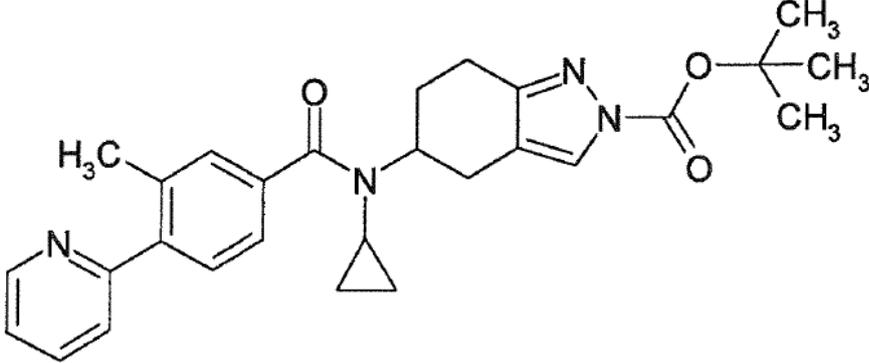
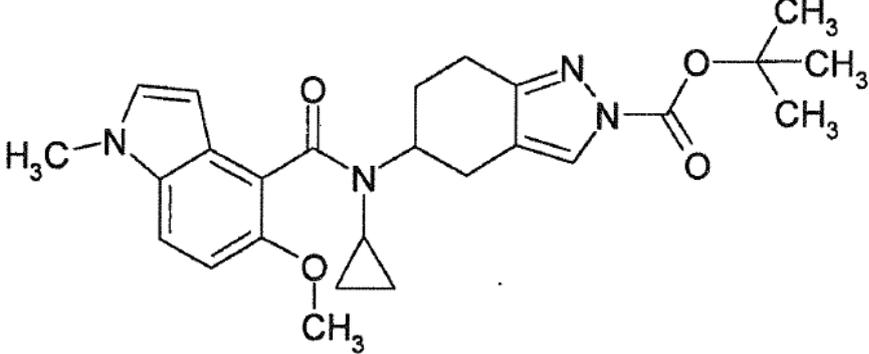
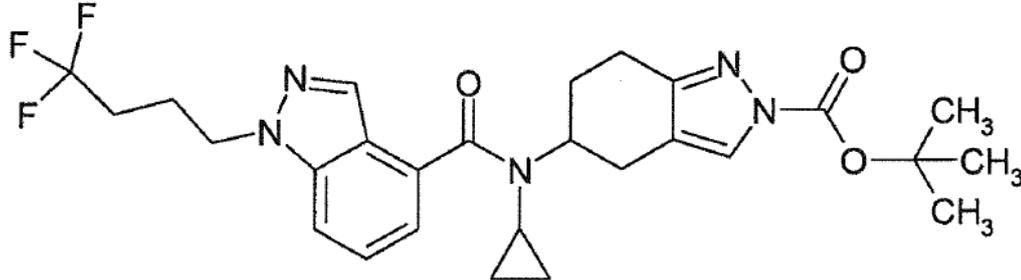
[Tabla 52]

263		
264		
265		
266		
267		
268		

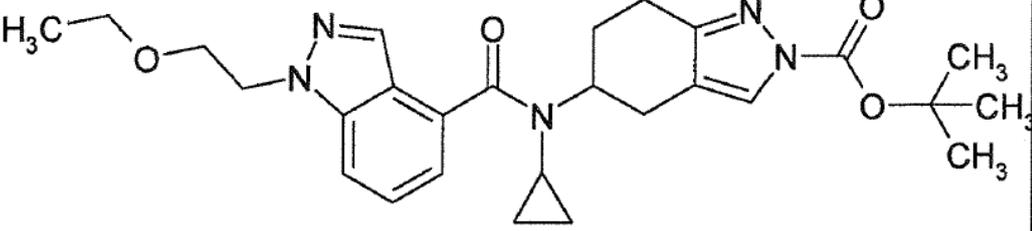
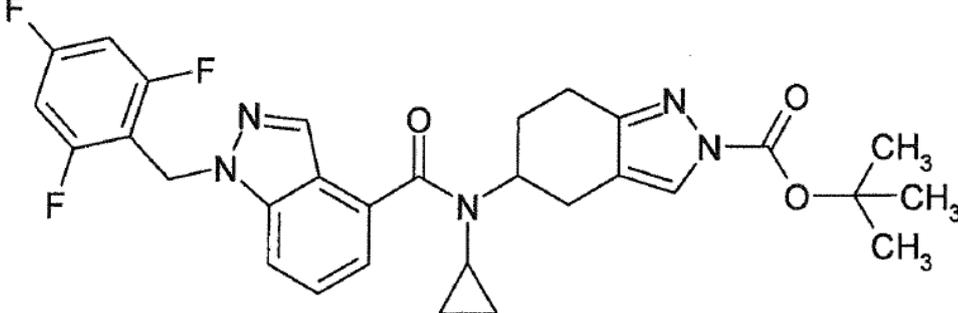
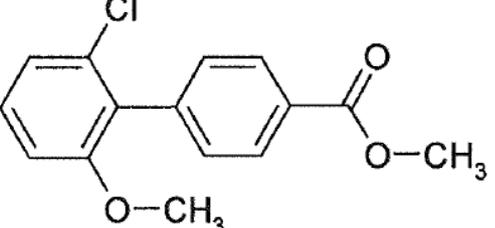
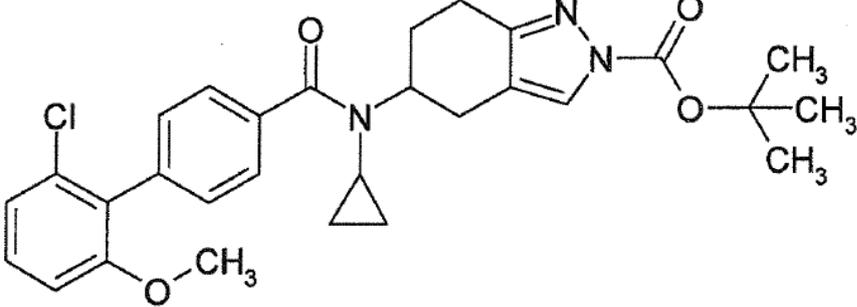
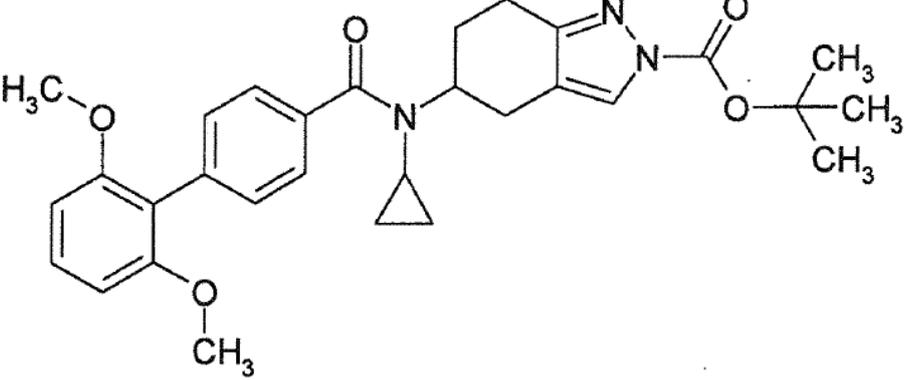
[Tabla 53]

269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		

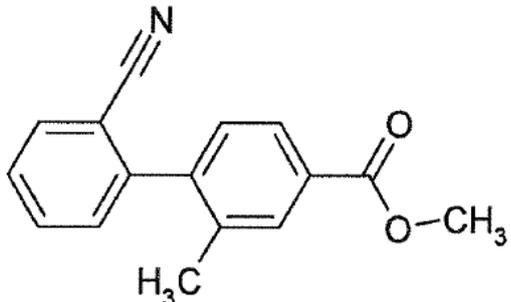
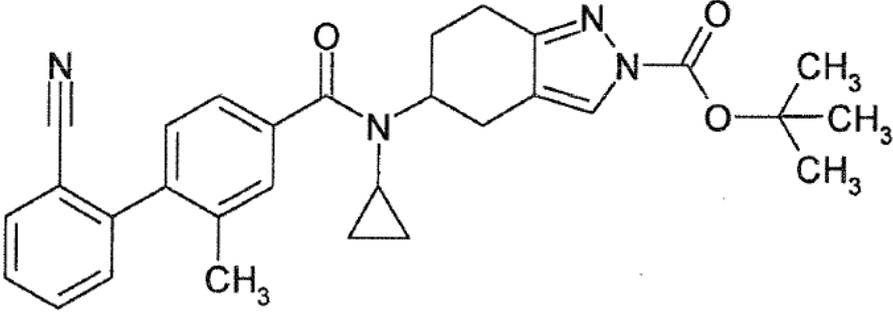
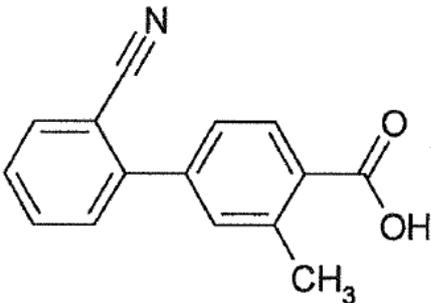
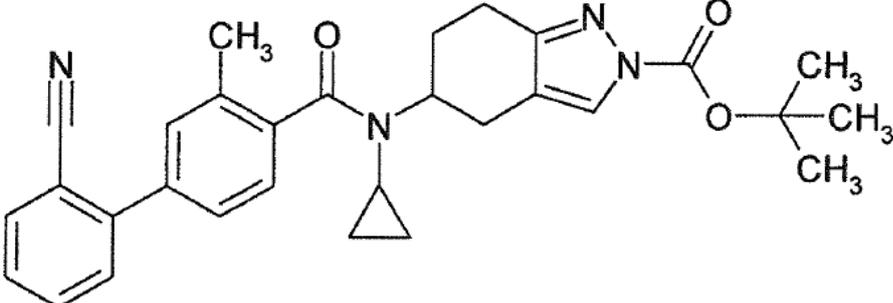
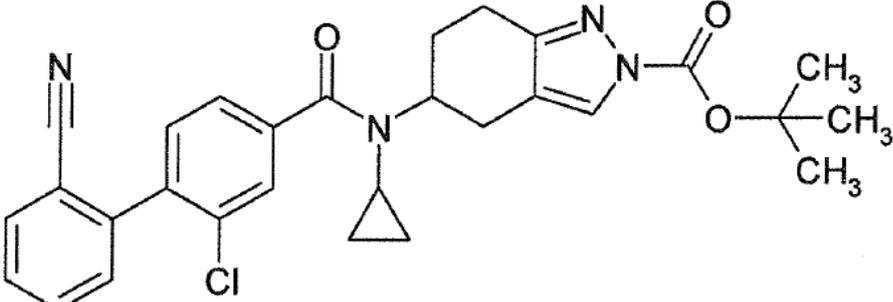
[Tabla 54]

276		
277		
278		
279		
280		

[Tabla 54]

281		
282		
283		
284		
285		

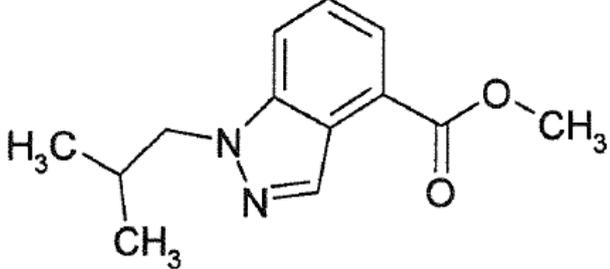
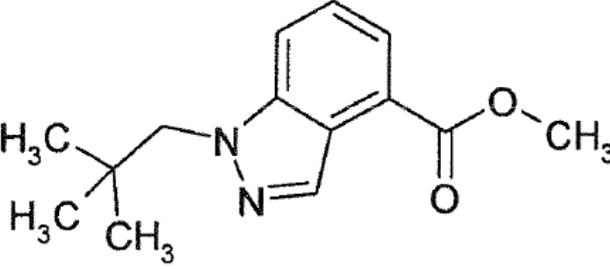
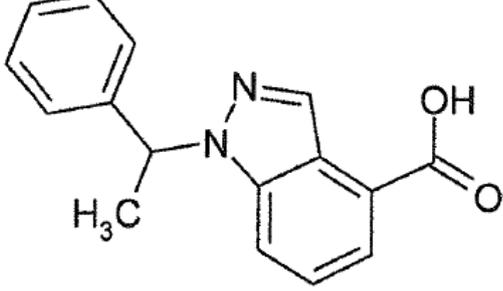
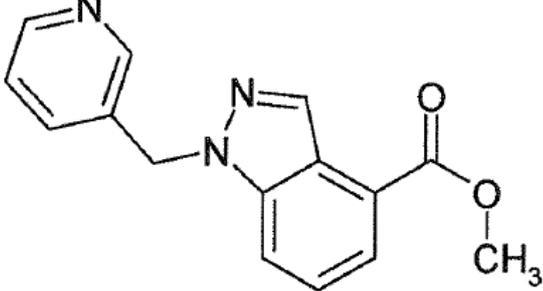
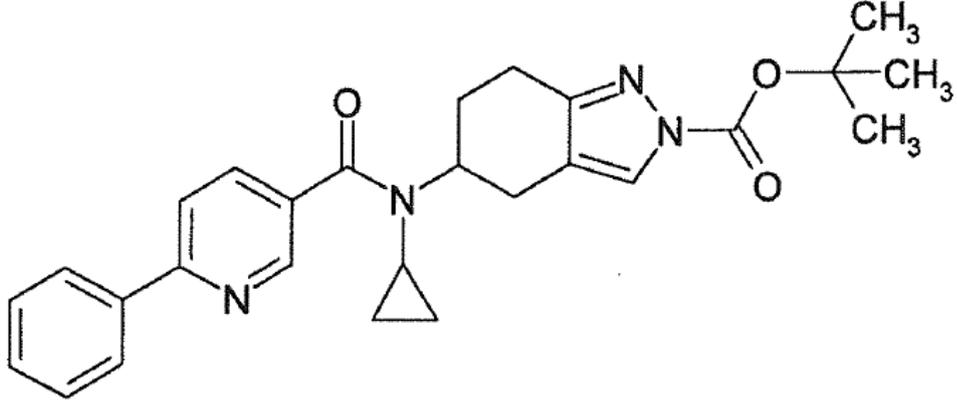
[Tabla 55]

286	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1-c2ccccc2C#N)C</chem>	
287	 <chem>CC1(C)OC(=O)N2C=CN=C2C3CCCC3N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4-c5ccccc5C#N)C</chem>	
288	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1-c2ccccc2C#N)C</chem>	
289	 <chem>CC1(C)OC(=O)N2C=CN=C2C3CCCC3N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4-c5ccccc5C)C</chem>	
290	 <chem>CC1(C)OC(=O)N2C=CN=C2C3CCCC3N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4-c5ccccc5C)Cl</chem>	

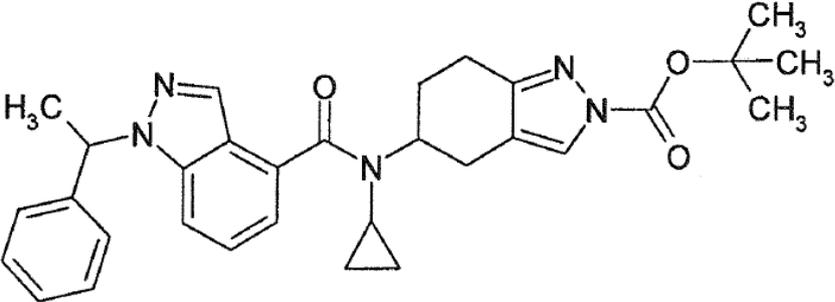
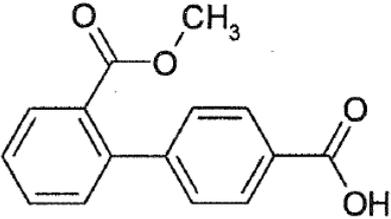
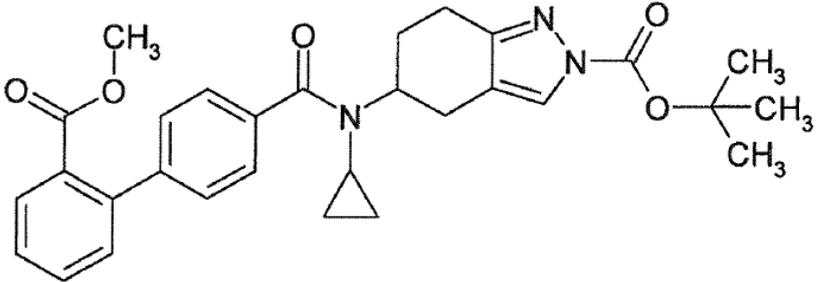
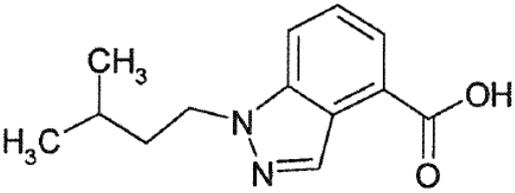
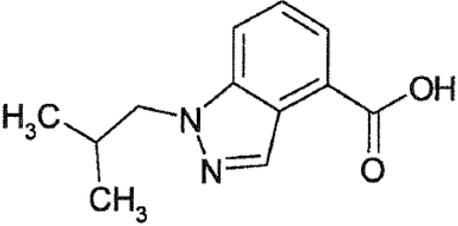
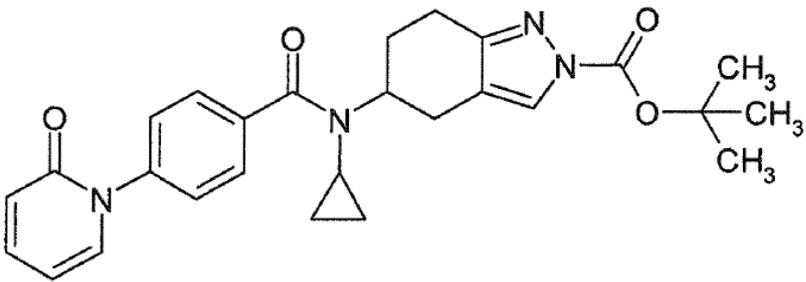
[Tabla 56]

291	<chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)n(c2)C(c3ccccc3)C</chem>
292	<chem>COC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccn(c2)C#N</chem>
293	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN2C(=CN1)CCCC2N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4)-c5ccn(c5)C#N</chem>
294	<chem>CC(C)OC(c1ccccc1)-c2ccc(cc2)C(=O)OC</chem>
295	<chem>CC(C)OC(c1ccccc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N3C4C=CN(C5C=CC=C45)CCCC3N(C6CC6)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
296	<chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)n(c2)CC(C)C</chem>

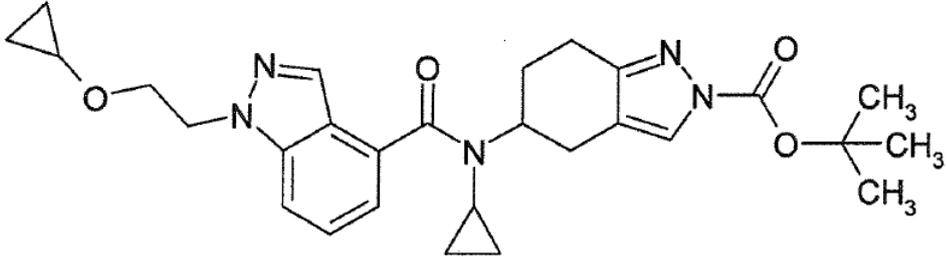
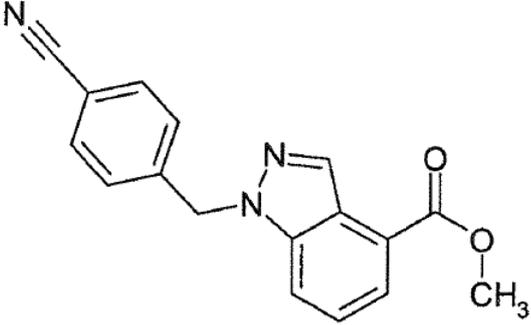
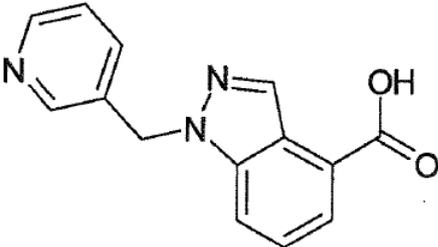
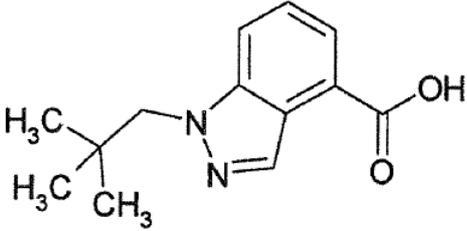
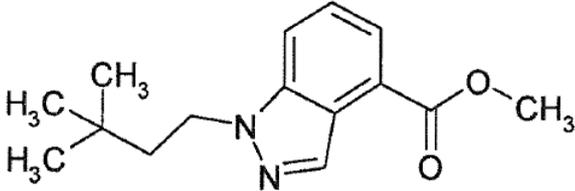
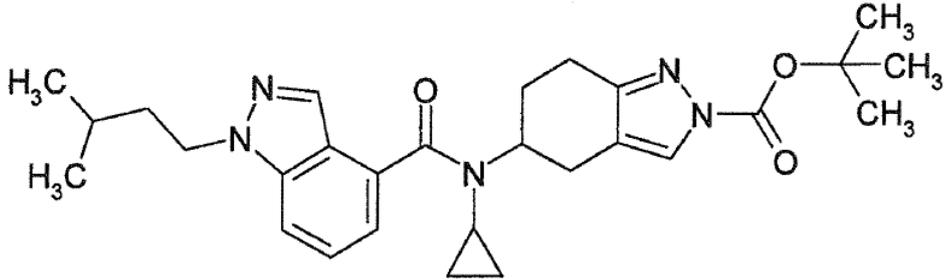
[Tabla 57]

297		
298		
299		
300		
301		

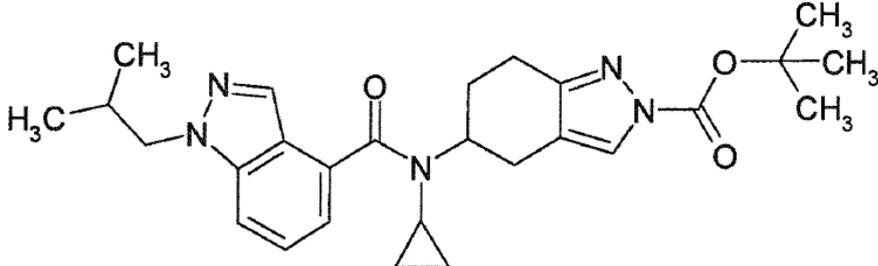
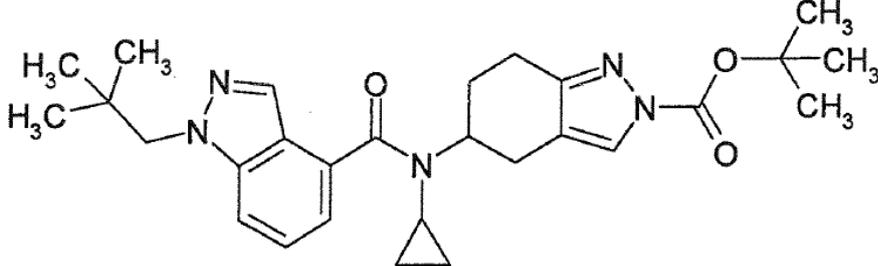
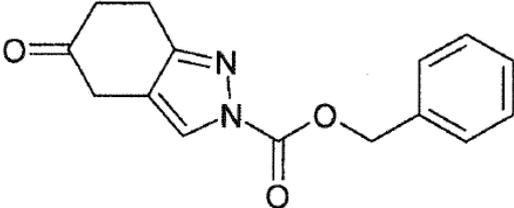
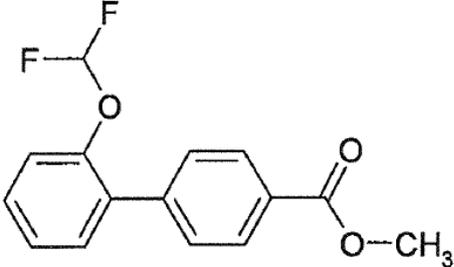
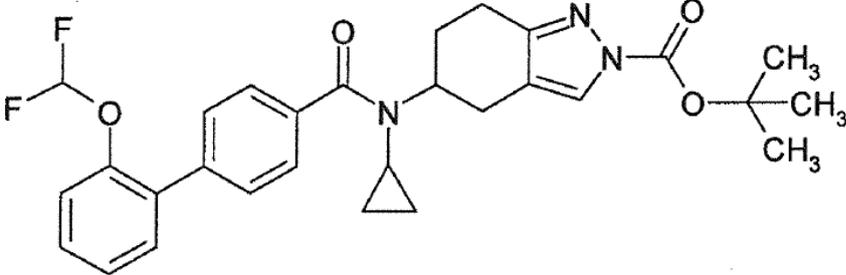
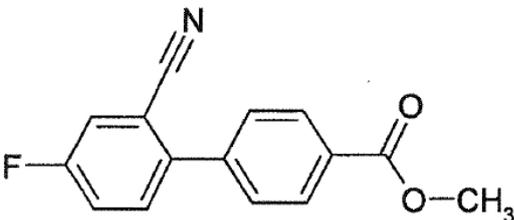
[Tabla 58]

302		
303		
304		
305		
306		
307		

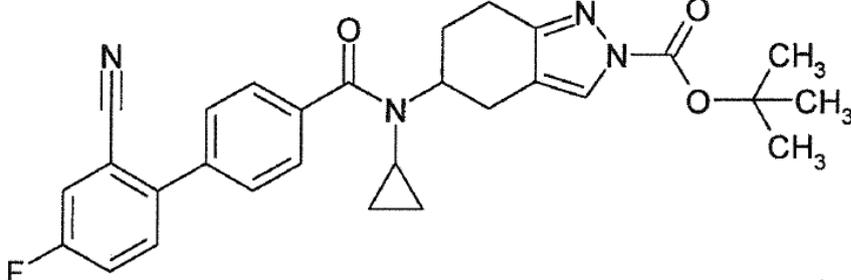
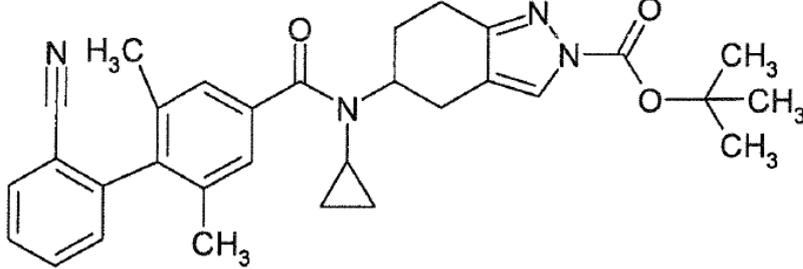
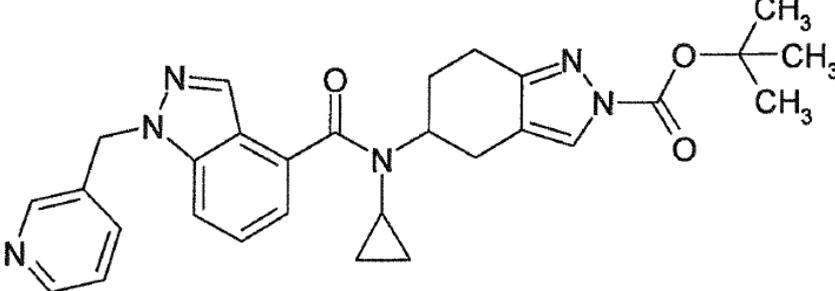
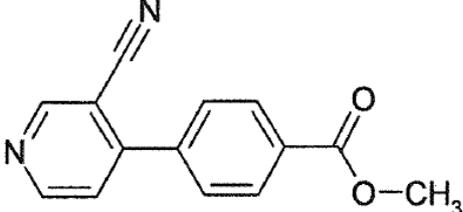
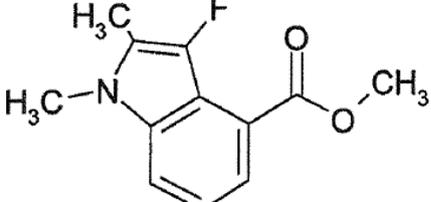
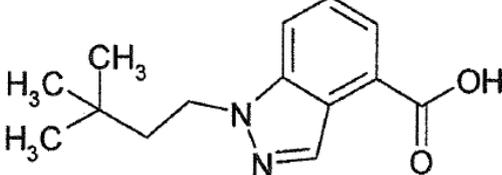
[Tabla 60]

308		
309		
310		
311		
312		
313		

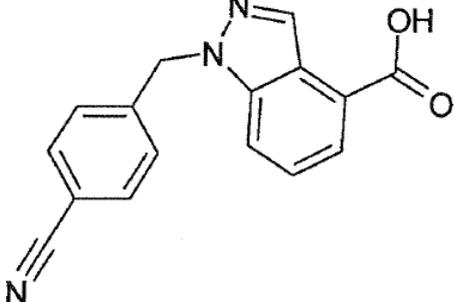
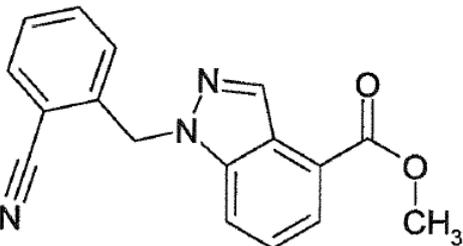
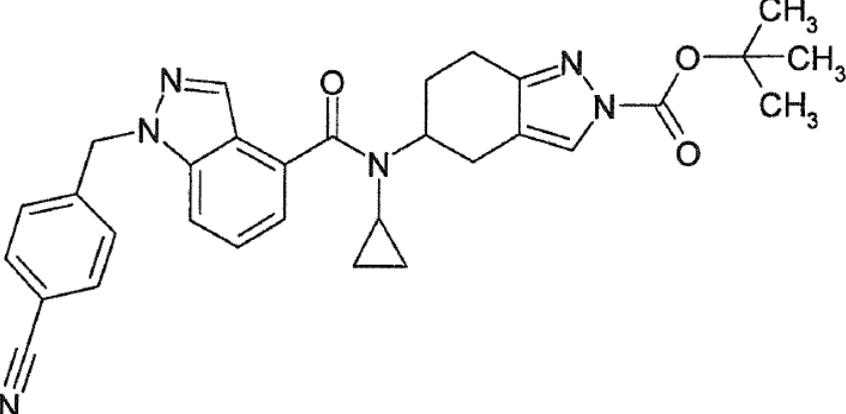
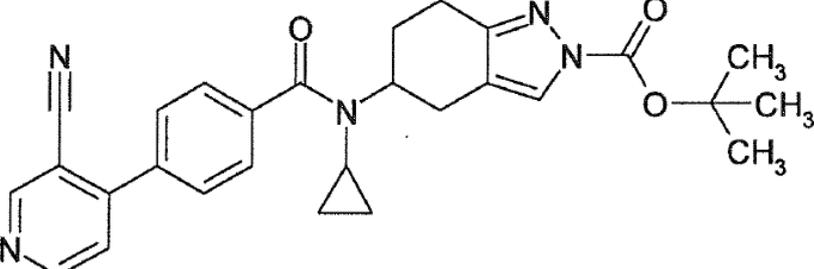
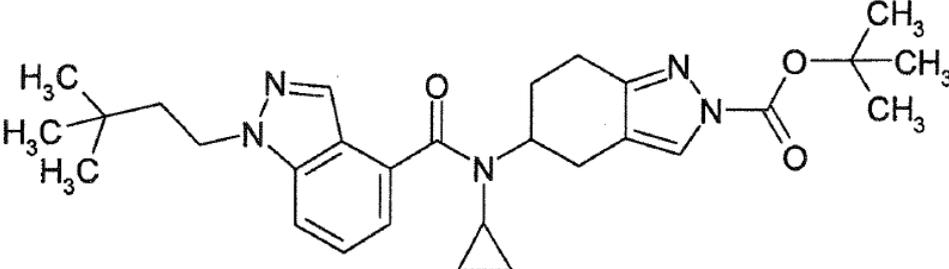
[Tabla 61]

314		
315		
316		
317		
318		
319		

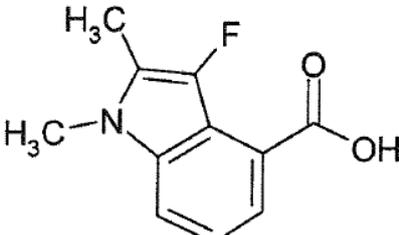
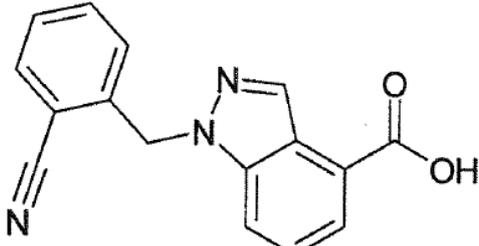
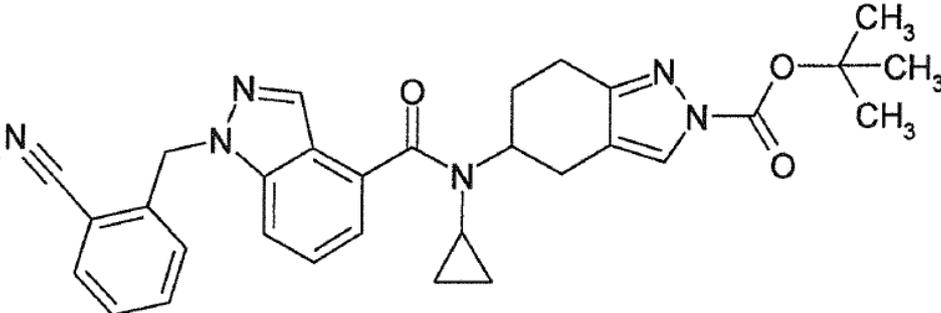
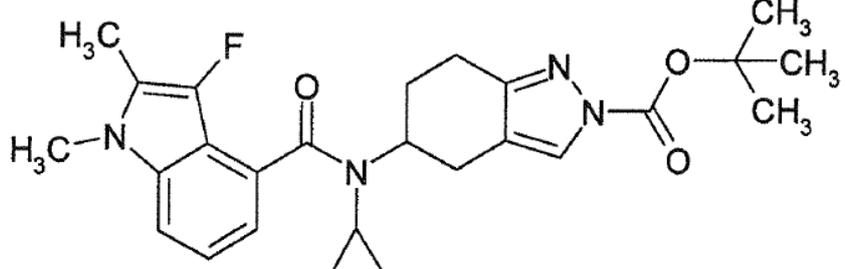
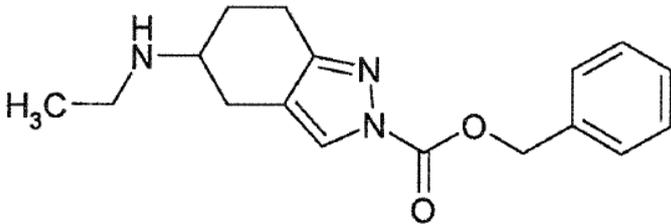
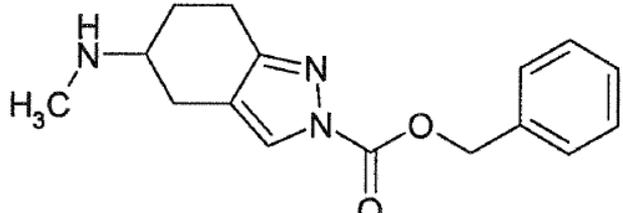
[Tabla 62]

320		
321		
322		
323		
324		
325		

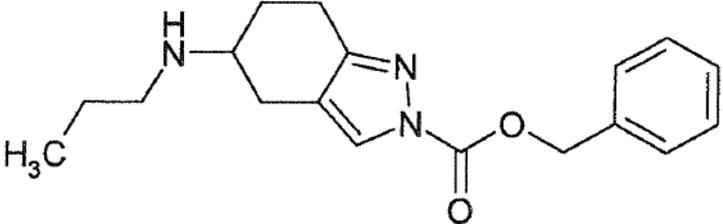
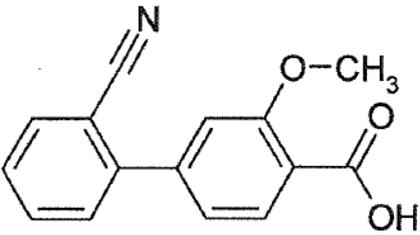
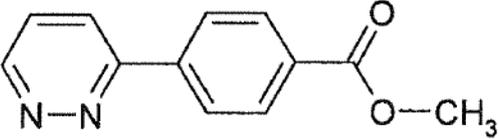
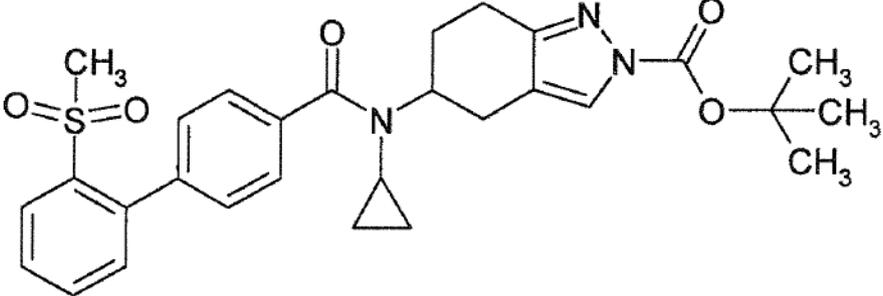
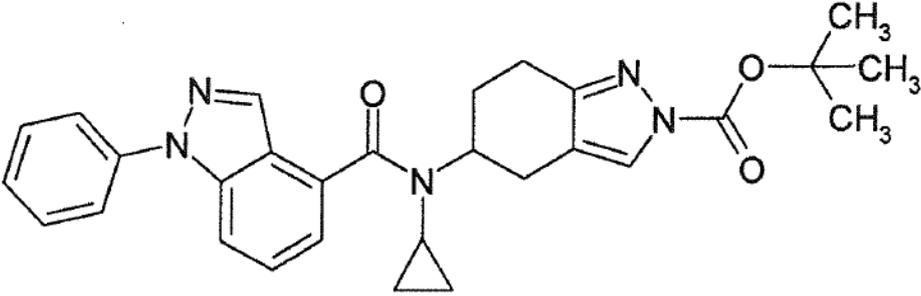
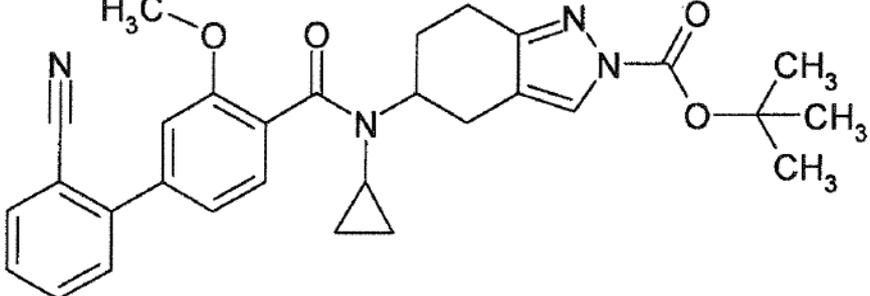
[Tabla 63]

326	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)CN2C=NC3=CC=C(C(=O)O)C23</chem>	
327	 <chem>COC(=O)c1c2ccccc2n1CN(Cc3ccccc3C#N)</chem>	
328	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN2C(=CC=C2N1)C(=O)N3CC4C=CN(C4)CC3C5=CC=C(C#N)C=C5</chem>	
329	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN2C(=CC=C2N1)C(=O)N3CC4C=CN(C4)CC3C5=CC=C(C#N)N=C5</chem>	
330	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN2C(=CC=C2N1)C(=O)N3CC4C=CN(C4)CC3C5=CC=C(C#N)N=C5</chem>	

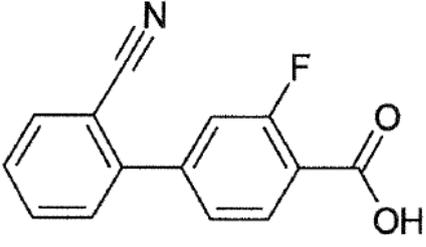
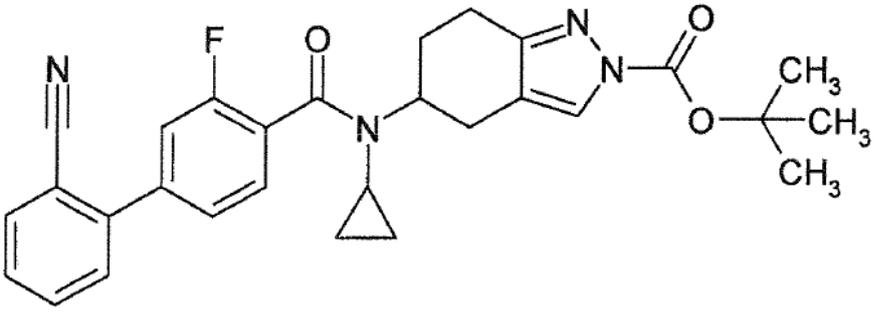
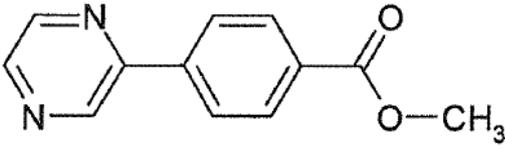
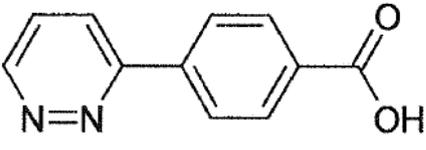
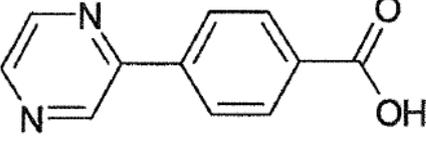
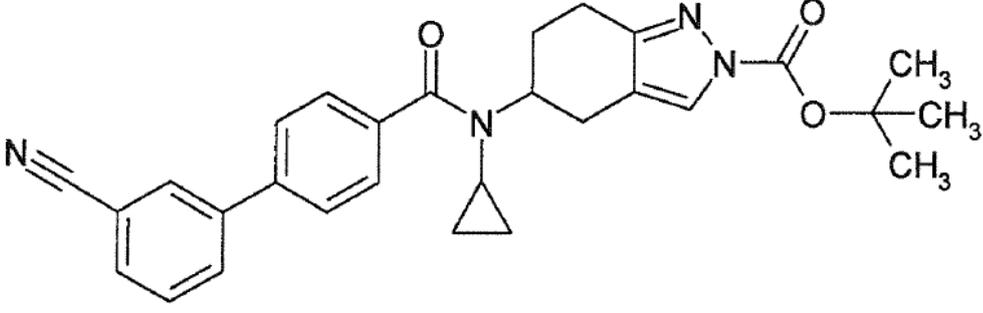
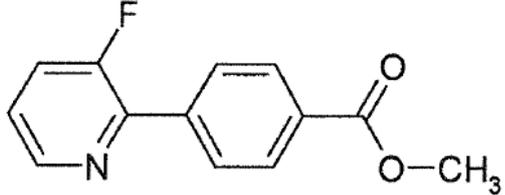
[Tabla 64]

331		
332		
333		
334		
335		Sal: HCl
336		Sal: HCl

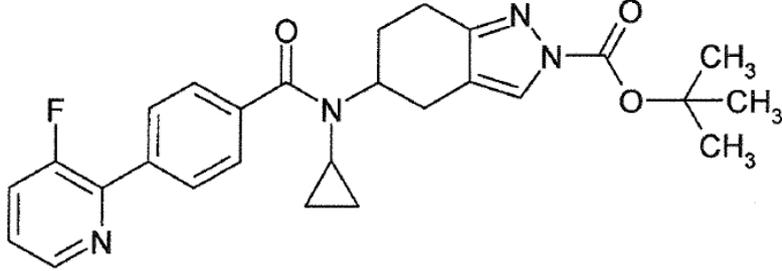
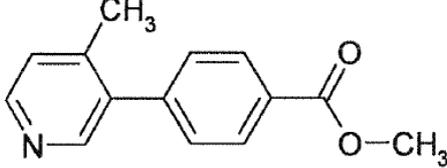
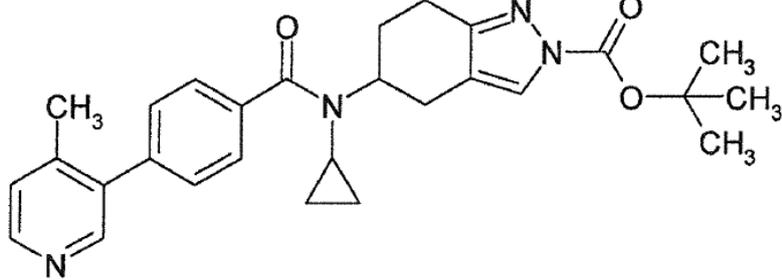
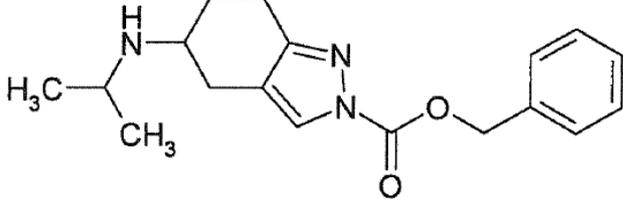
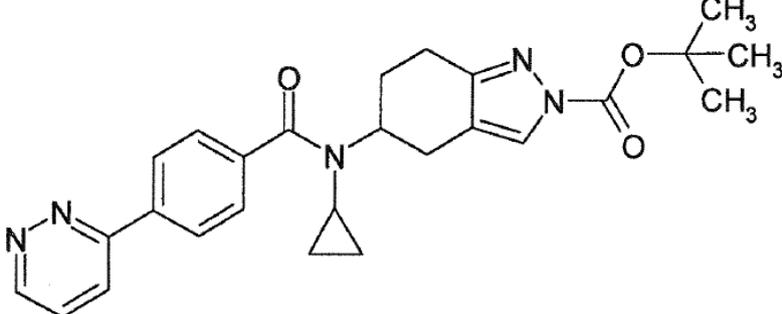
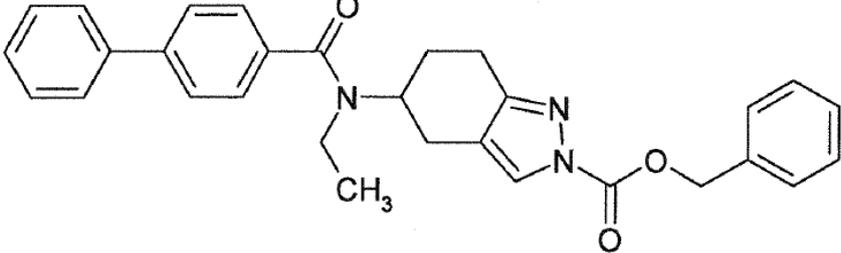
[Tabla 65]

337		Sal: HCl
338		
339		
340		
341		
342		

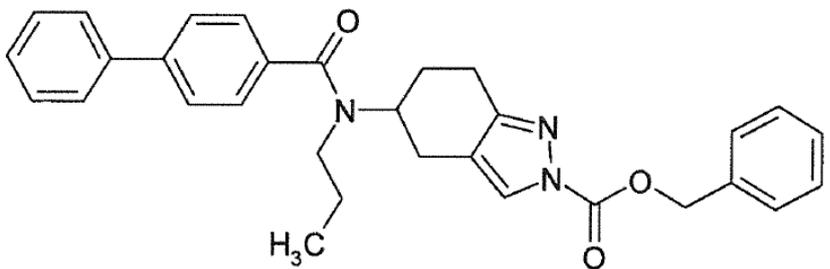
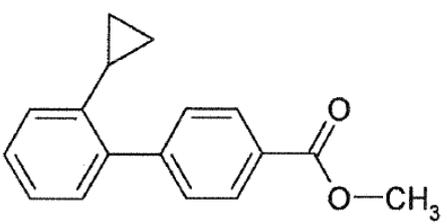
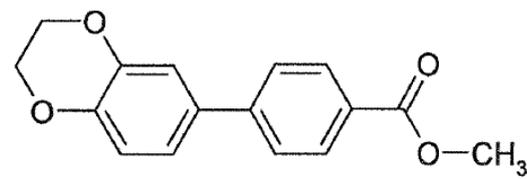
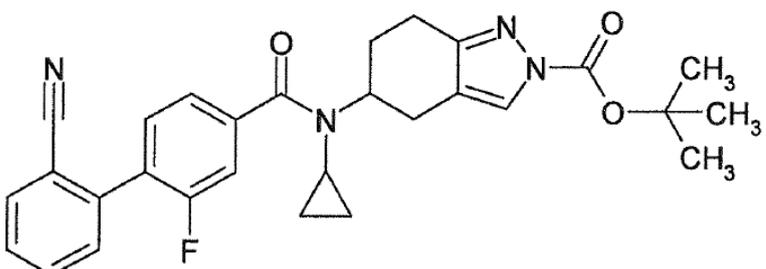
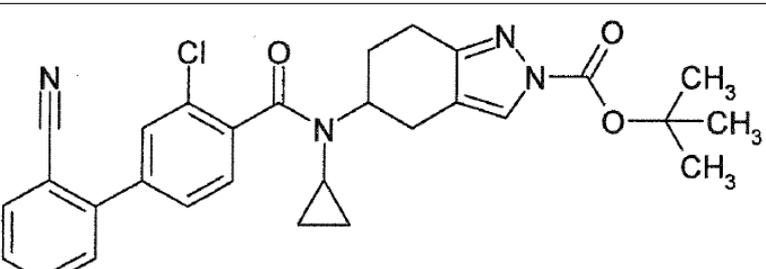
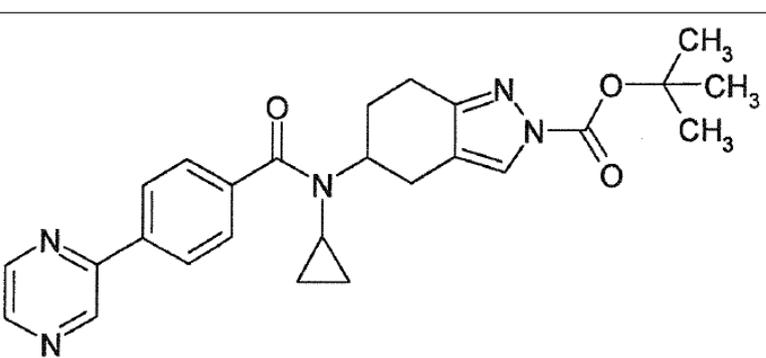
[Tabla 66]

343	 <chem>N#Cc1ccccc1-c2ccc(F)c(C(=O)O)c2</chem>	
344	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C2CCN(C2)C3CC3C(=O)c4cc(F)c(C#N)cc4</chem>	
345	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)c2ncncn2</chem>	
346	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>	
347	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)c2ncncn2</chem>	
348	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C2CCN(C2)C(=O)c3ccc(C#N)cc3</chem>	
349	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)c2cc(F)cnc2</chem>	

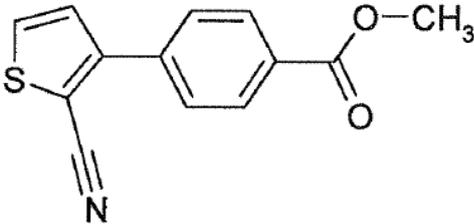
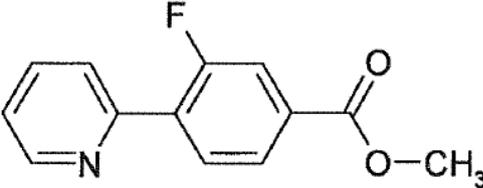
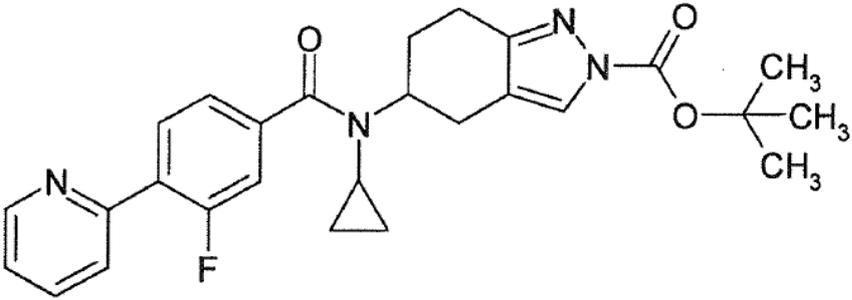
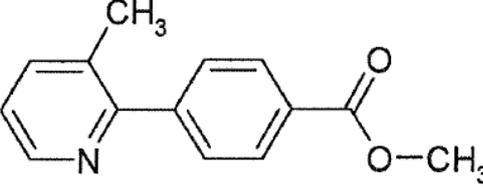
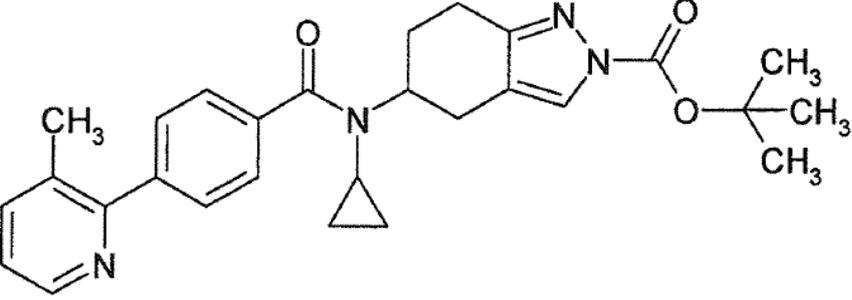
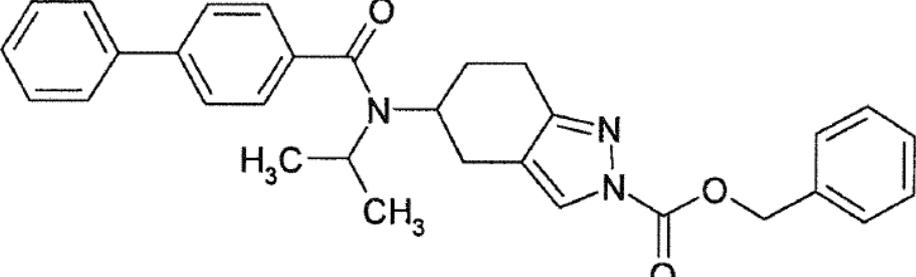
[Tabla 67]

350		
351		
352		
353		Sal: HCl
354		
355		

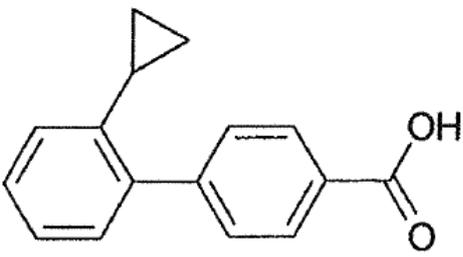
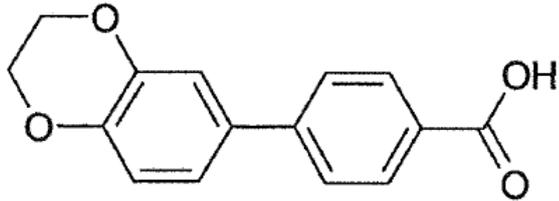
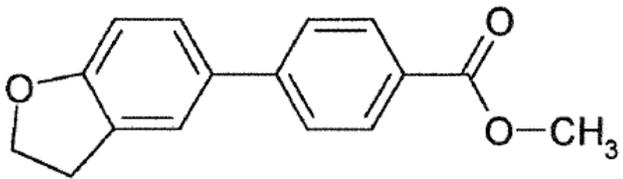
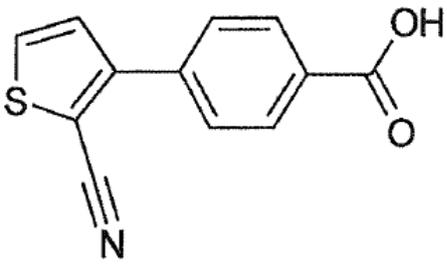
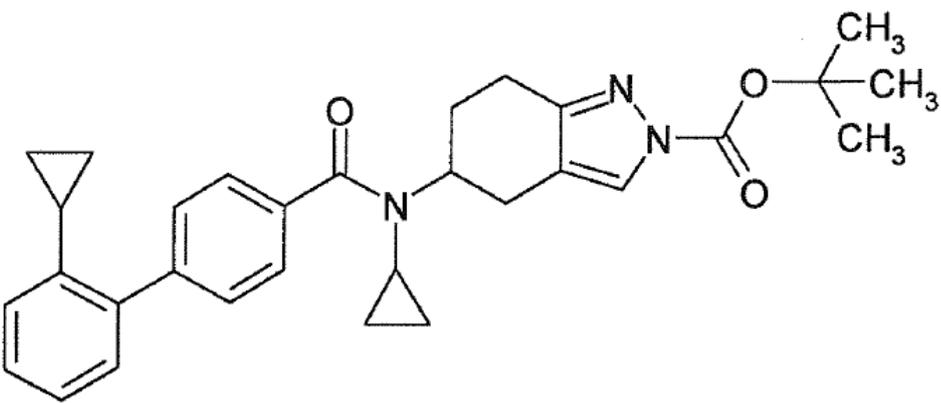
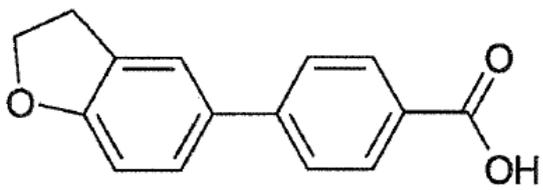
[Tabla 68]

356		
357		
358		
359		
360		
361		

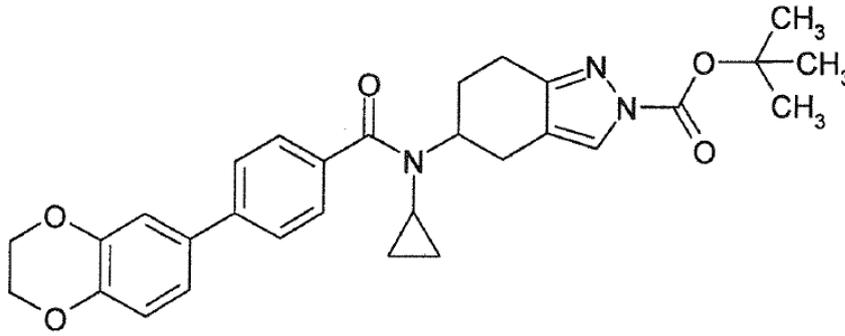
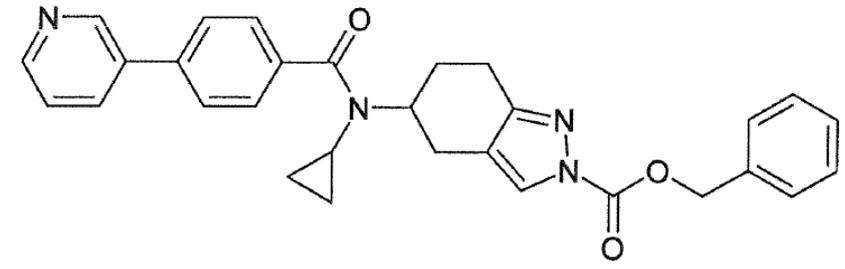
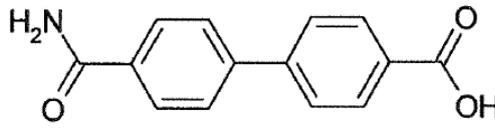
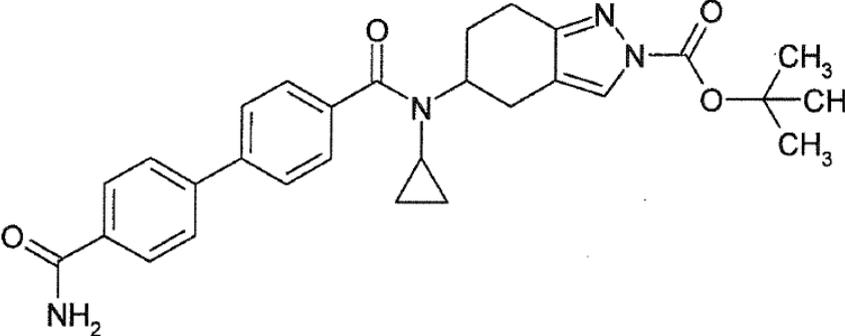
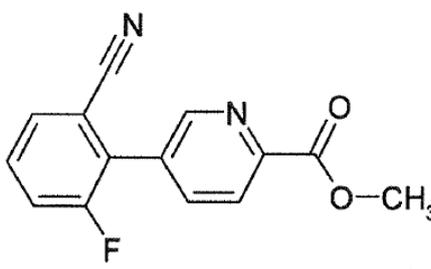
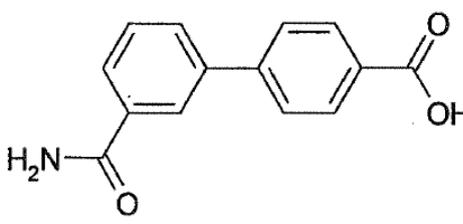
[Tabla 69]

362		
363		
364		
365		
366		
367		

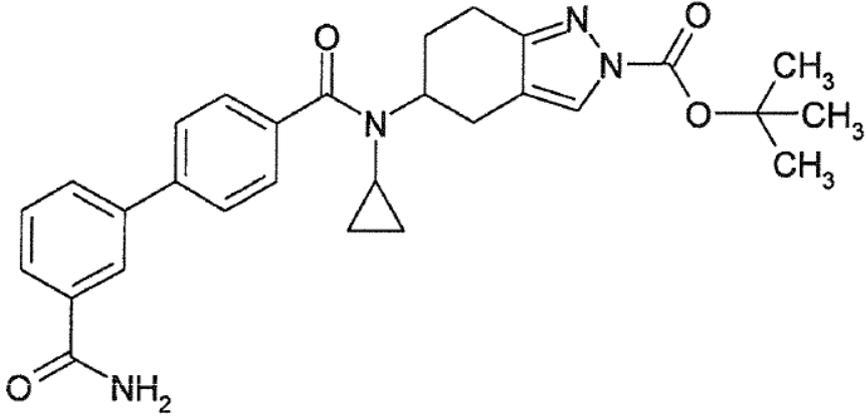
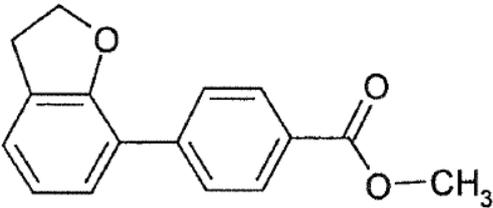
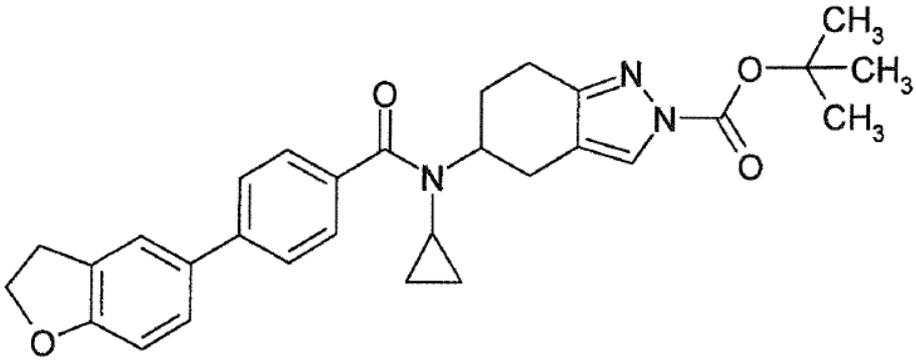
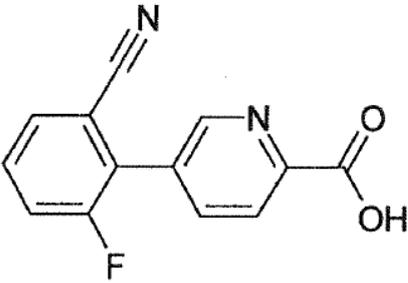
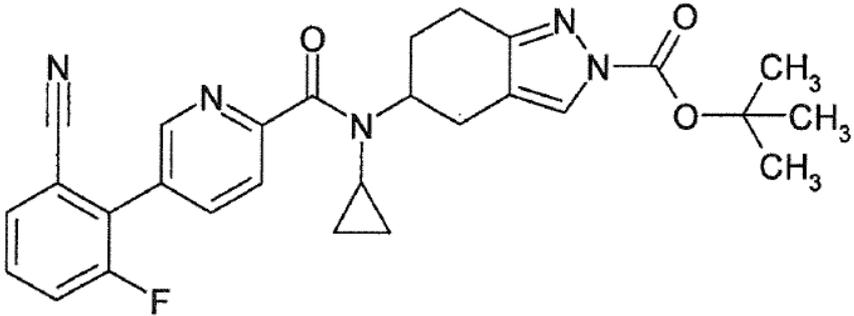
[Tabla 70]

368	 <chem>C1CC1c2ccccc2-c3ccc(cc3)C(=O)O</chem>	
369	 <chem>C1CCOC1c2ccccc2-c3ccc(cc3)C(=O)O</chem>	
370	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c2)OCCO3</chem>	
371	 <chem>N#Cc1ccsc1-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>	
372	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)n1cnc2c1CCCC2N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5C6C7CC7</chem>	
373	 <chem>C1CCOC1c2ccccc2-c3ccc(cc3)C(=O)O</chem>	

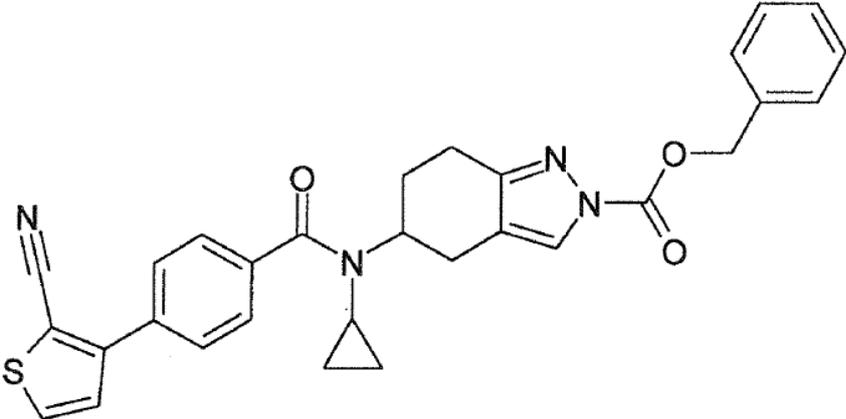
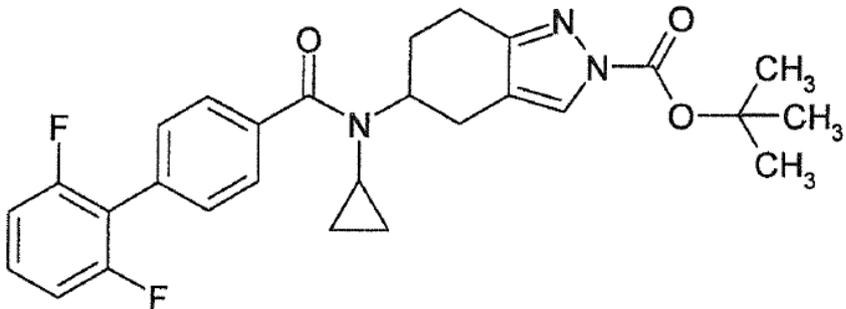
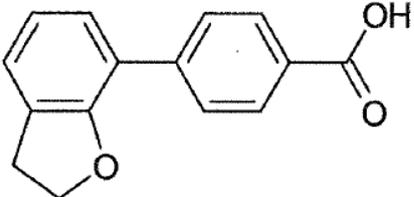
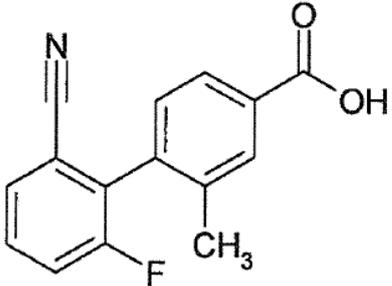
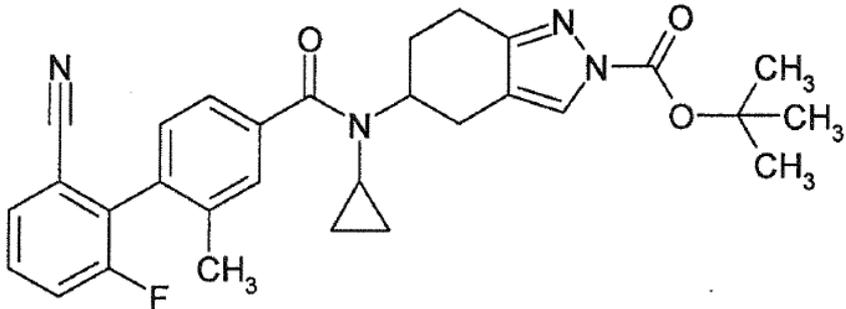
[Tabla 71]

374	
375	
376	
377	
378	
379	

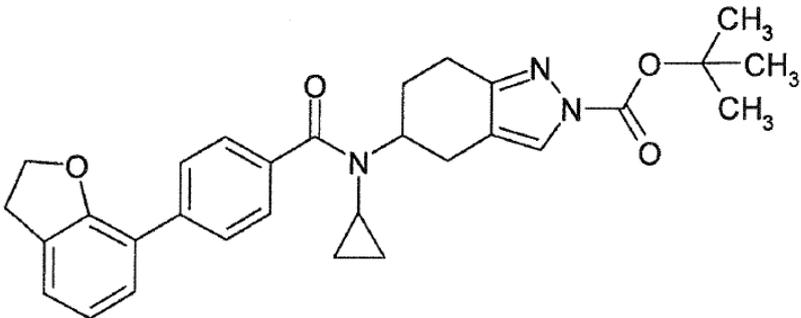
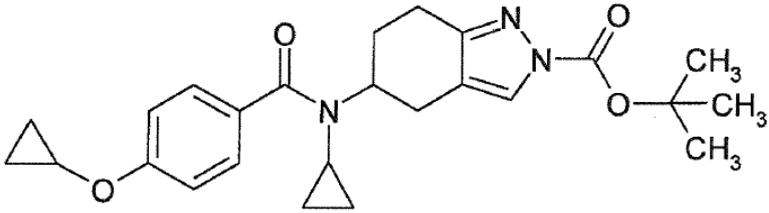
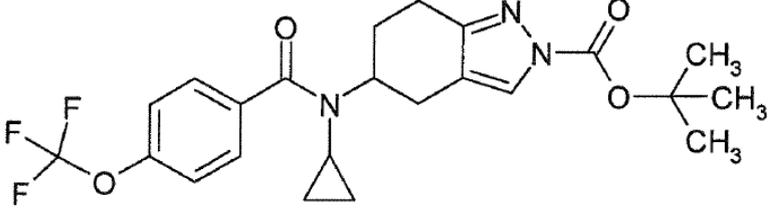
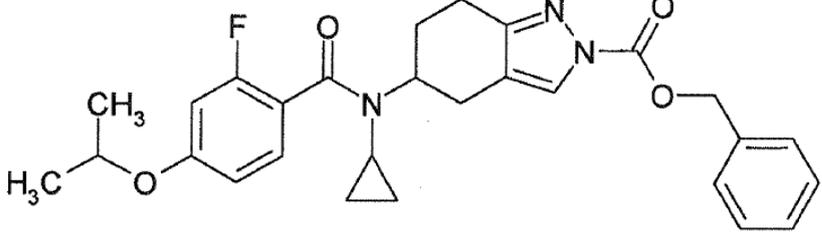
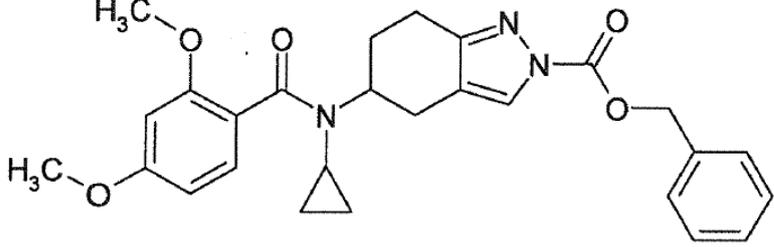
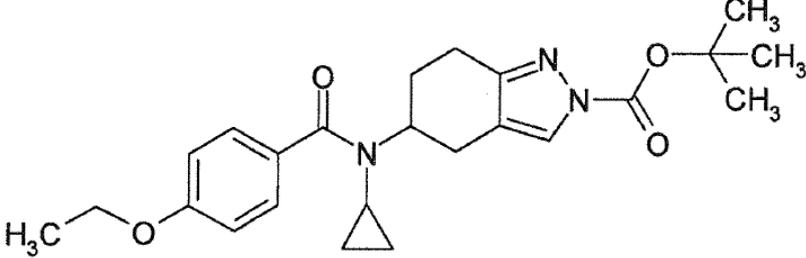
[Tabla 72]

380	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)n1cnc2c1CCCC2N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4)Cc5ccc(cc5)C(=O)N</chem>	
381	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)OCO3</chem>	
382	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)n1cnc2c1CCCC2N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4)-c5cc6c(c4)OCO6</chem>	
383	 <chem>N#Cc1ccc(F)c1-c2ccncc2C(=O)O</chem>	
384	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)n1cnc2c1CCCC2N(C3CC3)C(=O)c4ccncc4-c5ccc(F)c(C#N)c5</chem>	

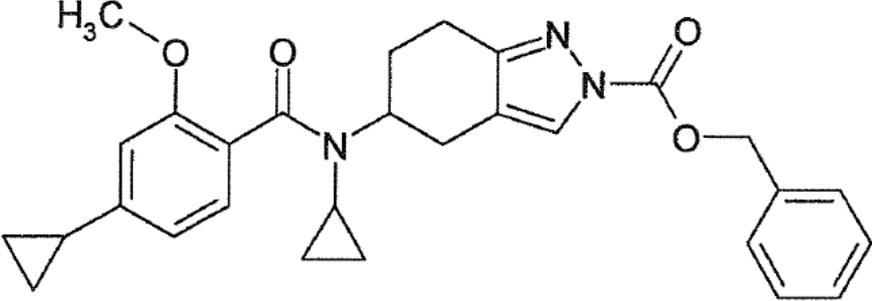
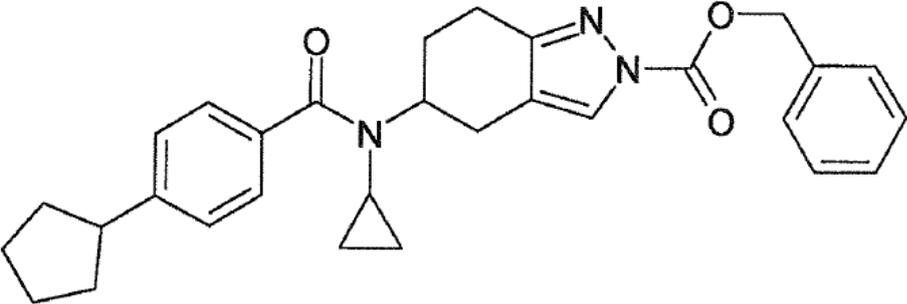
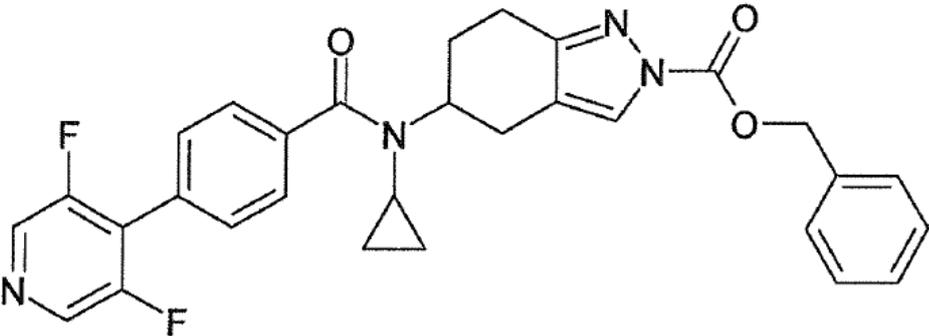
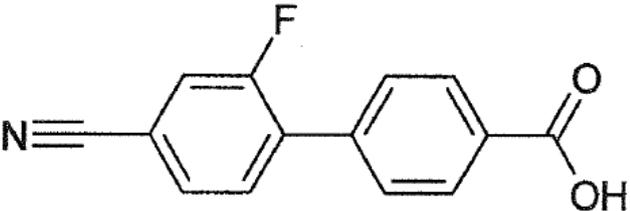
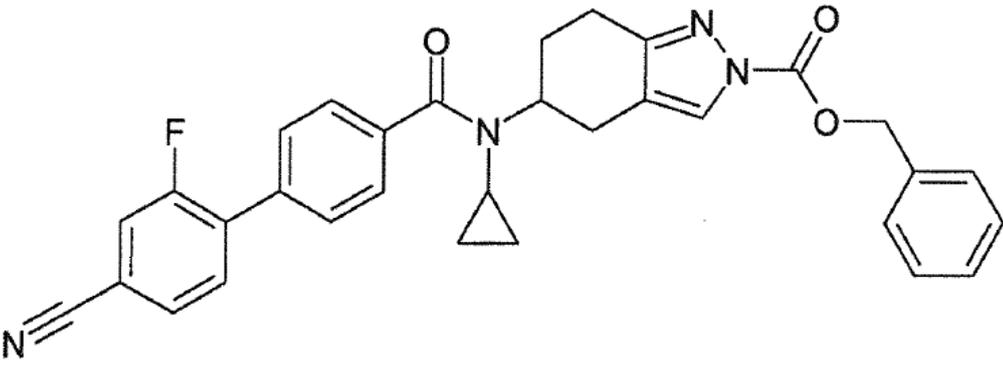
[Tabla 73]

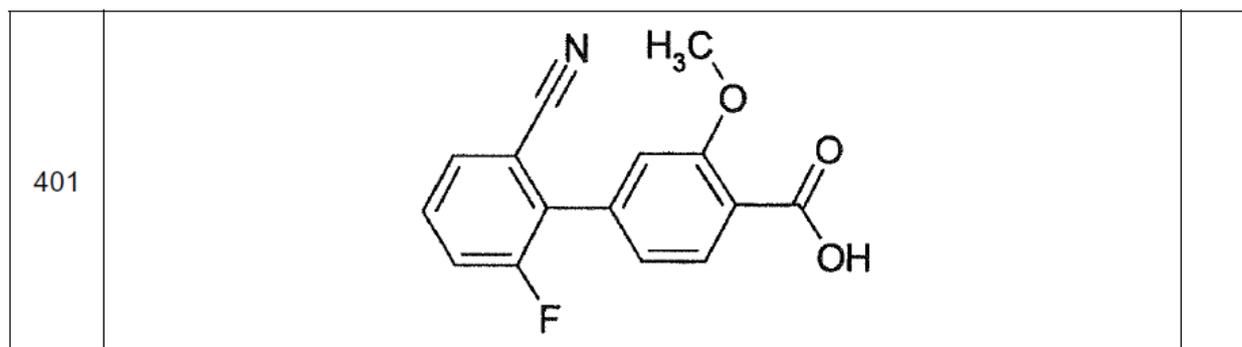
385		
386		
387		
388		
389		

[Tabla 74]

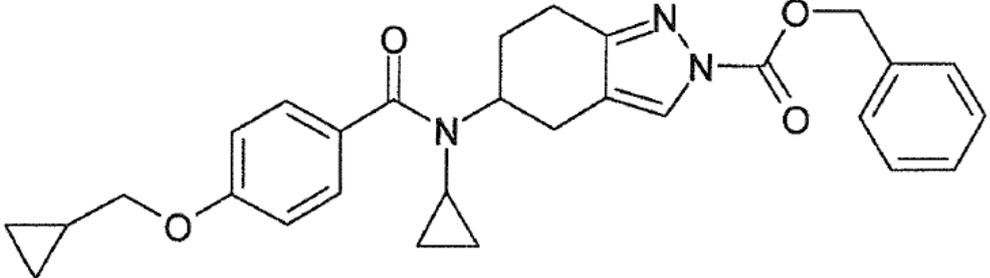
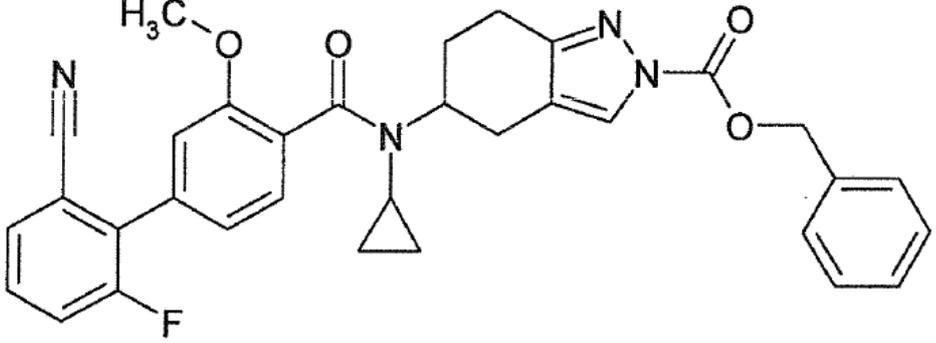
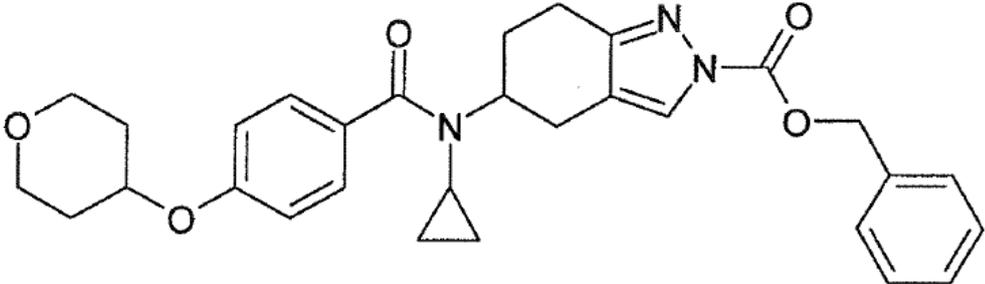
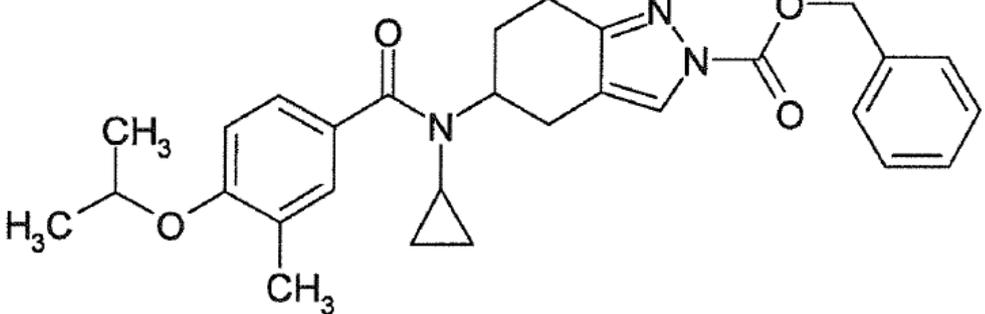
390		
391		
392		
393		
394		
395		

[Tabla 75]

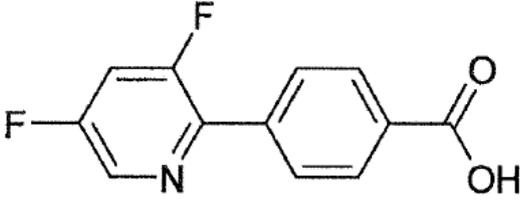
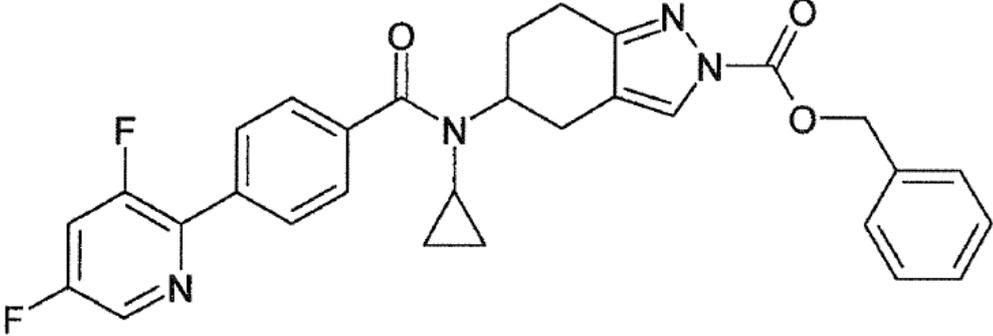
396		
397		
398		
399		
400		



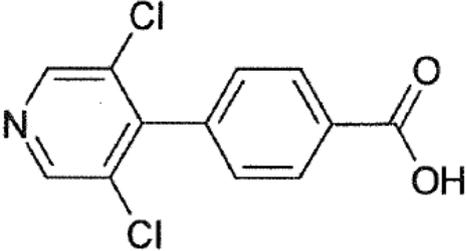
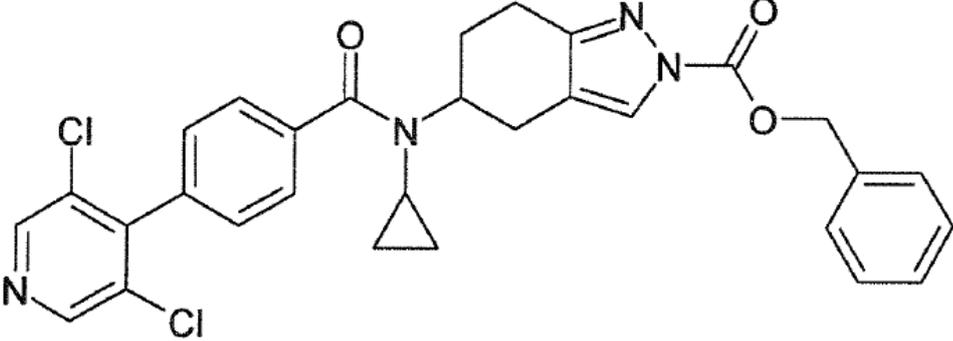
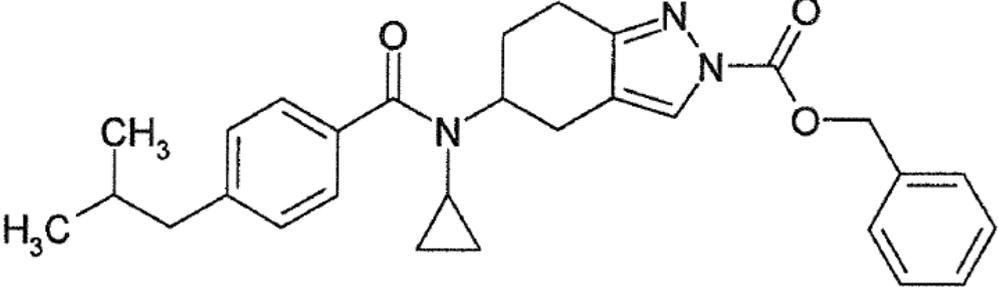
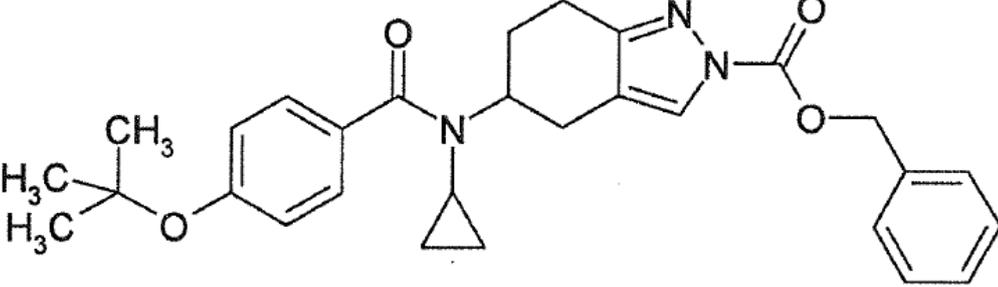
[Tabla 76]

402		
403		
404		
405		

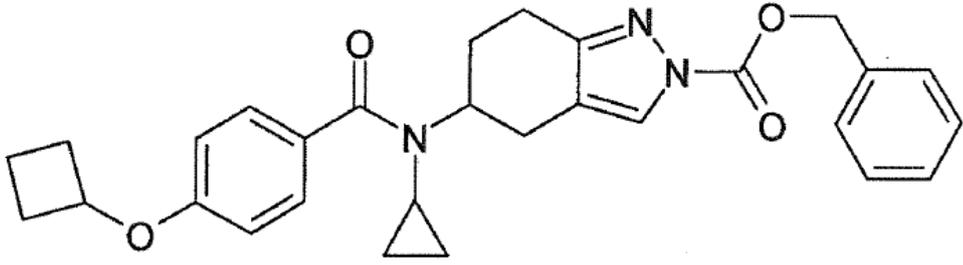
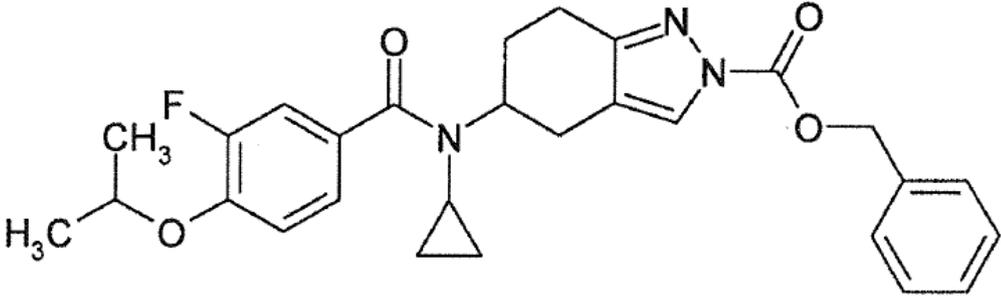
5 (Continuación)

406	 <p>Chemical structure 406: A pyridine ring substituted with a fluorine atom at the 5-position and a 4-carboxyphenyl group at the 2-position.</p> <chem>Fc1cc(C(=O)O)ccc1n2cc(F)cc2</chem>	
407	 <p>Chemical structure 407: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with two fluorine atoms at the 3 and 5 positions, connected via a para-phenylene ring to a carbonyl group. This carbonyl group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a cyclopropyl ring and a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is fused to a benzimidazole ring system. The nitrogen atom of the benzimidazole ring is connected via a carbonyl group to an oxygen atom, which is further connected to a benzyl group (a methylene group attached to a benzene ring).</p> <chem>Fc1cc(F)ccn1-c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6ccccc56C(=O)OCc7ccccc7</chem>	

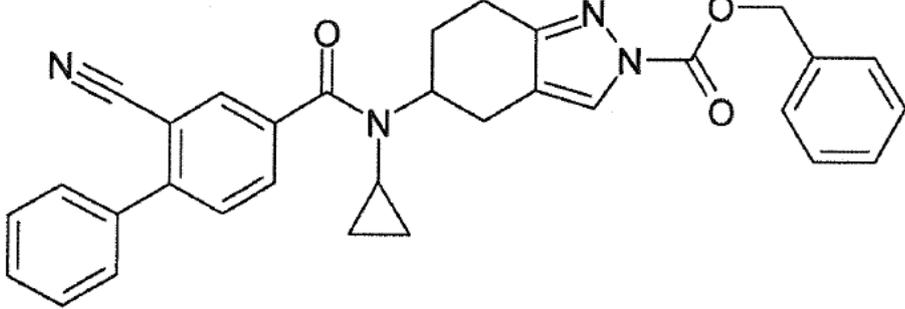
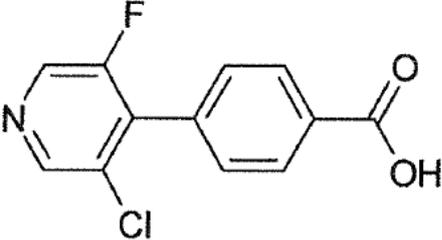
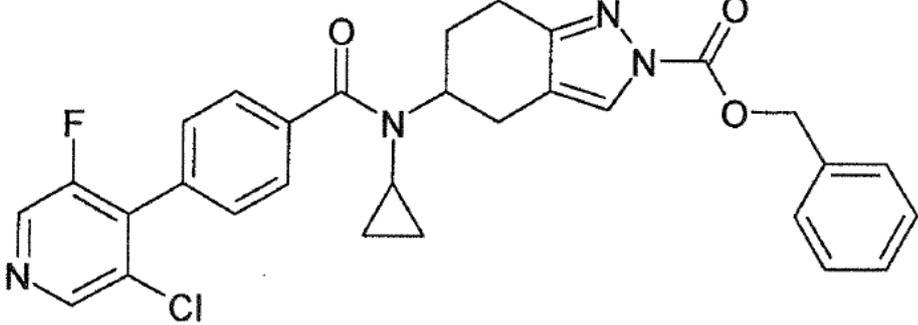
[Tabla 77]

408		
409		
410		
411		

5 (Continuación)

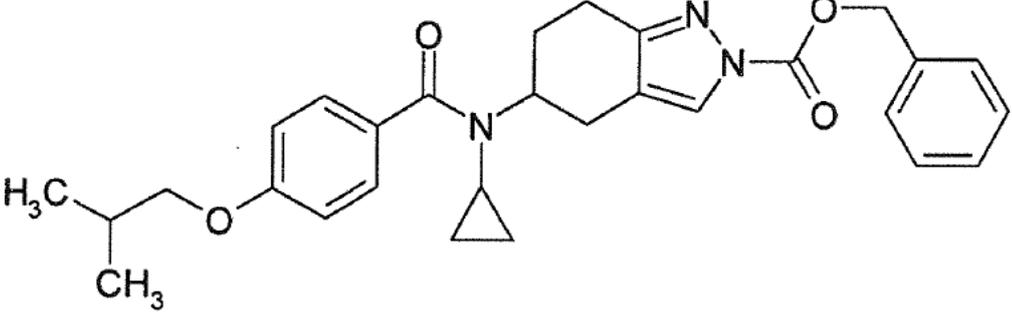
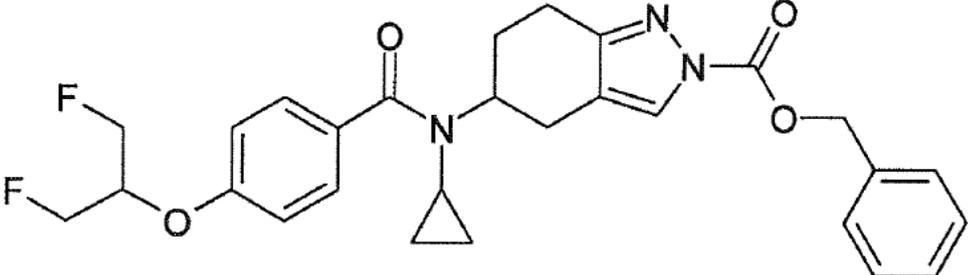
412	 <chem>O=C(c1ccc(OCC2CCC2)cc1)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6ccccc65</chem>	
413	 <chem>O=C(c1ccc(OCC(C)C(F)C)cc1)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6ccccc65</chem>	

[Tabla 78]

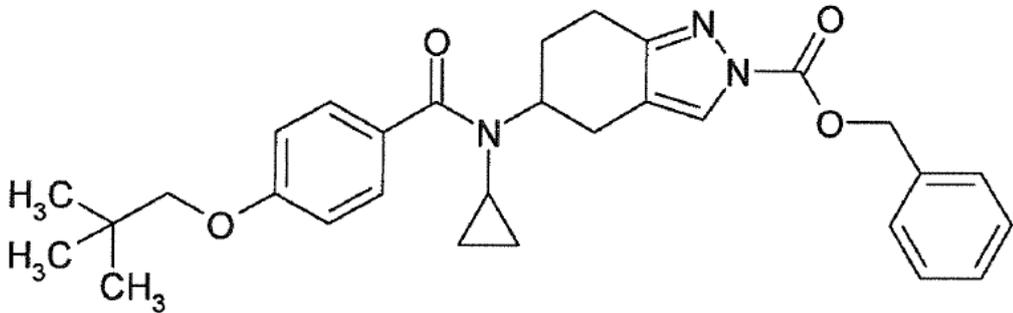
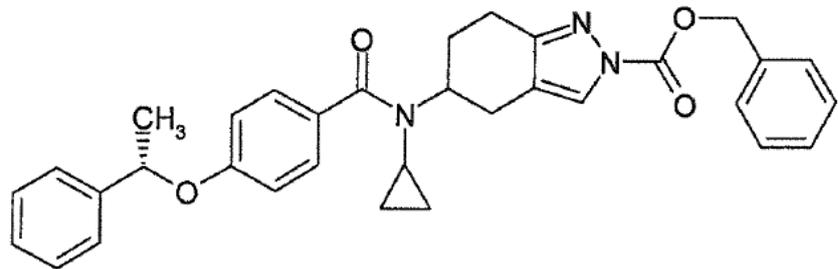
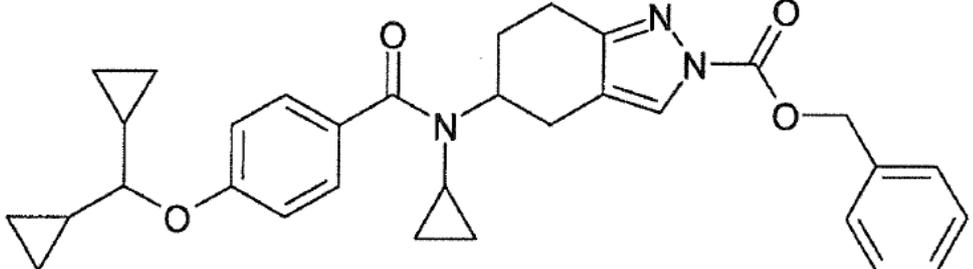
414		
415		
416		

5

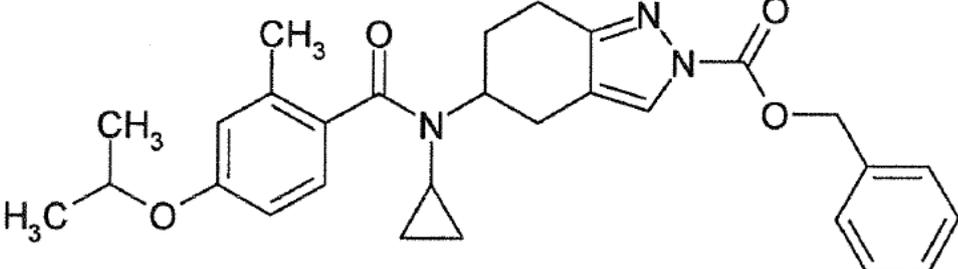
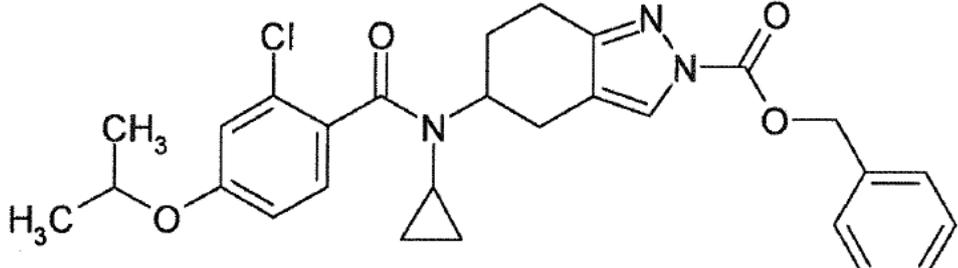
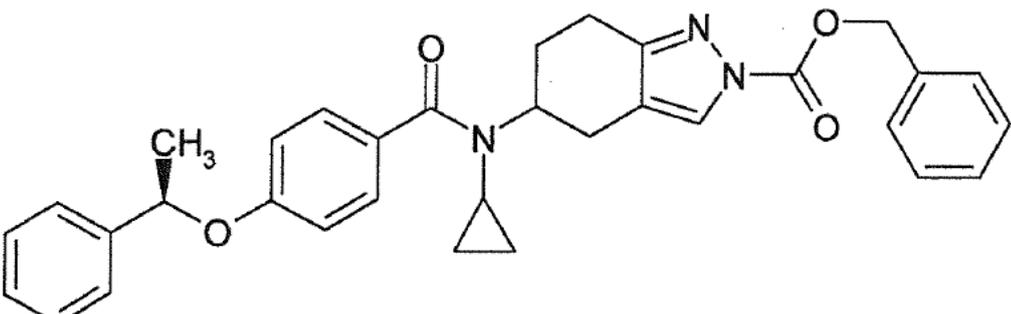
(Continuación)

417	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)c3cc4c(cc3n5c4ccccc5)C(=O)OCC6=CC=CC=C6</chem>	
418	 <chem>FOCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)c3cc4c(cc3n5c4ccccc5)C(=O)OCC6=CC=CC=C6</chem>	

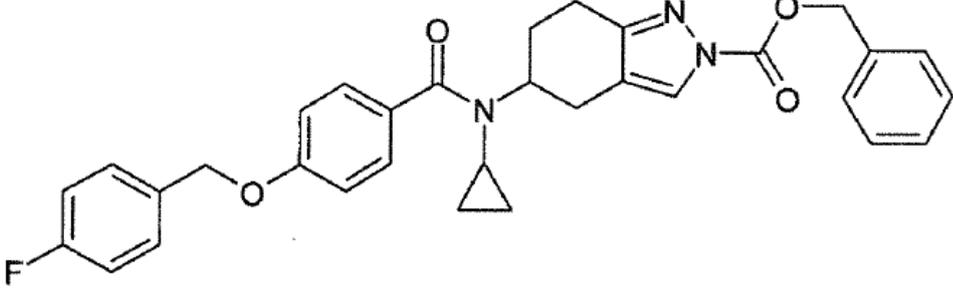
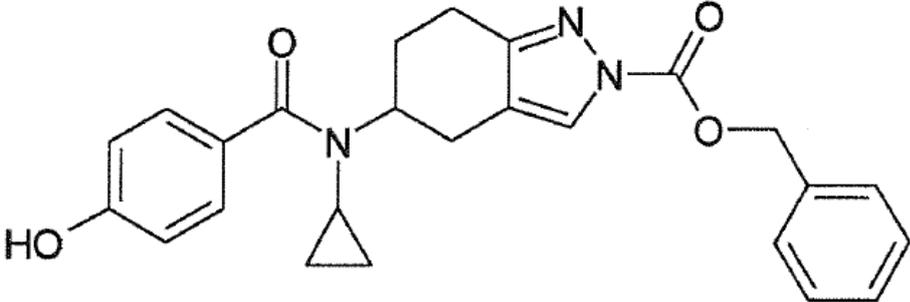
[Tabla 79]

419	 <chem>CC1(C)C(C)OC1c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6c5ccc(NC(=O)OC7=CC=CC=C7)c6</chem>	
420	 <chem>CC1(C)C(C)OC1c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6c5ccc(NC(=O)OC7=CC=CC=C7)c6</chem>	
421	 <chem>C1CC1C(C1)OC1c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4c5cnc6c5ccc(NC(=O)OC7=CC=CC=C7)c6</chem>	

5 (Continuación)

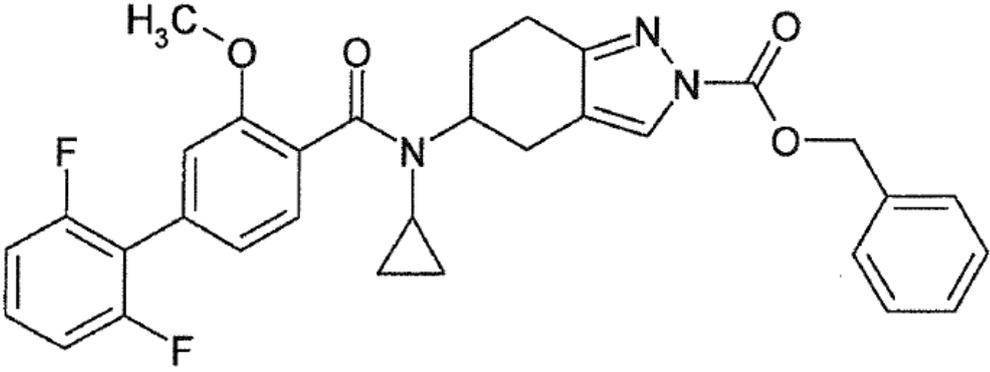
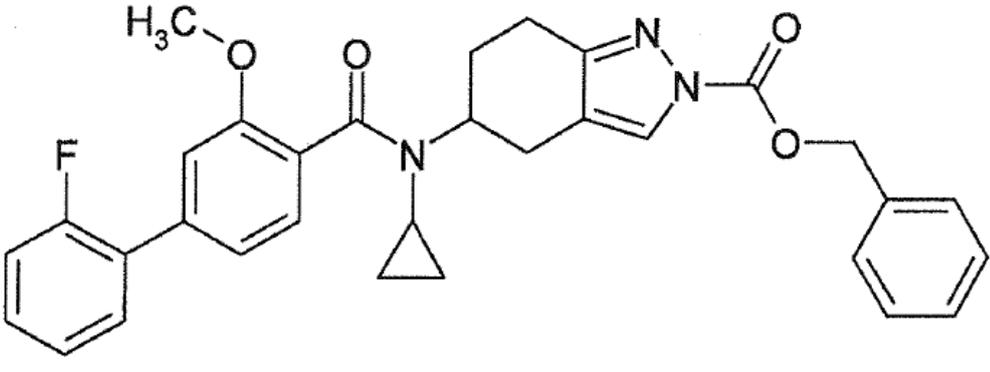
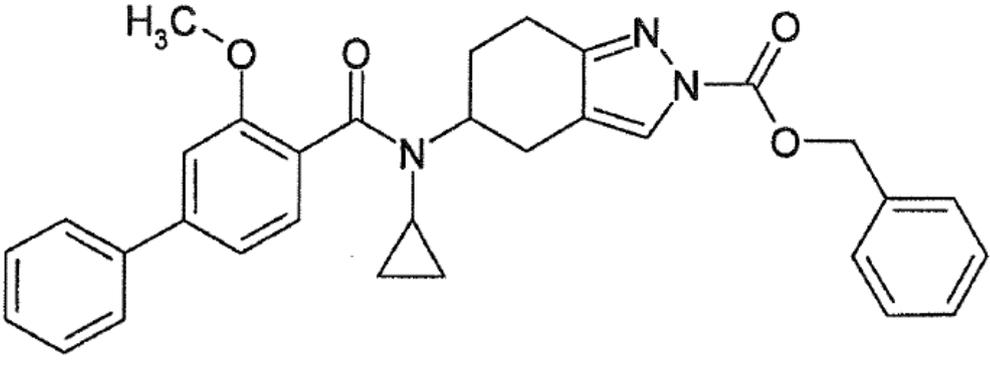
422		
423		
424		

[Tabla 80]

425		
426		

5

(Continuación)

427		
428		
429		

[Tabla 81]

430	
431	

5 (Continuación)

432	
-----	--

10

[Tabla 82]

PEj	Psín	Datos
1	1	ESI+:504
2	2	ESI+:501,4
3	3	ESI+:479
4	4	ESI+:256,2
5	5	ESI+:270
6	6	ESI+:282,284,286
7	7	ESI+:266
8	8	ESI+:264
9	9	ESI+:280,282
10	10	ESI+:260,1
11	11	ESI+:287,2
12	12	ESI+:219,2
13	13	ESI+:248,1
14	14	RMN- CDCl3:3,94(s,3H),3,98(s,3H),4,06(s,3H),6,61(d,J=8Hz,1H),7,04(m,2H),7,84(d,J=8Hz,1H).
15	15	ESI+:468
16	16	ESI+:220

ES 2 641 258 T3

17	17	ESI+:294
18	18	ESI+:312
19	19	ESI+:256
20	20	ESI-:240,1
21	21	ESI+:302,1
22	22	ESI+:197
23	23	ESI+:441,443
24	24	ESI+:312
25	25	ESI+:250
26	26	ESI+:312
27	27	ESI+:310(M+Na)+
28	28	ESI+:315
29	29	ESI+:354(M+Na)+
30	30	ESI+:278
31	31	ESI+:412
32	32	APCI/ESI+:529
33	33	ESI+:208
34	34	ESI+:315
35	35	ESI+:195
36	36	ESI+:358
37	37	ESI+:488
38	38	ESI+:454
39	39	ESI+:253
40	40	ESI+:261,1

[Tabla 83]

41	41	CI+:466,468
42	42	EI:388
43	43	APCI/ESI+:402
44	44	ESI+:342
45	45	RMN-CDC13:0,37-0,70(4H,m),1,15-1,35(6H,m),1,60-3,10(16H,m),3,95-4,70(2H,m),7,10-7,50(4H,m)
46	46	ESI+:259
47-1	47	ESI+:278
47-2	47	ESI+:278
48	48	ESI+:354
49	49	ESI+:360
50	50	ESI+:340
51	51	ESI+:414
52	52	ESI+:342
53	53	RMN-CDC13:1,14(18H,d,J=4,0Hz),1,60-1,73(3H,m),3,93(3H,s),6,65(1H,d,J=4,0Hz),6,85(1H,d,J=8,0Hz),7,29(1H,d,J=4,0Hz),7,38(1H,d,J=8,0Hz)
54	54	ESI+:362
55	55	ESI+:328
56	56	ESI+:204
57	57	ESI-:256
58	2	ESI+:344
59	27	ESI+:300
60	31	ESI+:266
61	2	ESI+:412
62	2	ESI+:426
63	17	ESI+:284
64	20	ESI-:264
65	17	ESI+:294
66	46	ESI+:245
67	20	ESI+:266
68	20	ESI+:284,286
69	20	ESI+:231
70	20	ESI+:217
71	2	ESI+:490
72	2	ESI+:476

ES 2 641 258 T3

73	17	ESI+:258
74	35	ESI+:209
75	20	ESI+:230
76	17	ESI+:272
77	17	ESI+:250
78	17	ESI+:264

[Tabla 84]

79	20	ESI+:244
80	17	ESI+:326
81	17	ESI+:326
82	17	ESI+:326
83	17	ESI+:288
84	17	ESI+:288
85	17	ESI+:288
86	20	ESI+:222
87	20	ESI+:236
88	20	ESI-:296
89	20	ESI-:296
90	34	ESI+:329
91	17	ESI+:292,294
92	17	ESI+:292
93	17	ESI+:292,294
94	2	ESI+:495
95	2	ESI+:481
96	20	ESI-:296
97	20	ESI-:258
98	20	ESI+:264,266
99	20	ESI+:264,266
100	2	ESI+:557
101	2	ESI+:579(M+Na)+
102	20	ESI-:258
103	20	ESI-:258
104	20	ESI+:264,266
105	27	ESI+:271
106	27	ESI+:285
107	26	ESI+:312
108	26	ESI+:326
109	2	ESI+:579(M+Na)+
110	2	ESI+:519
111	2	ESI+:519
112	2	ESI+:519
113	2	ESI+:523
114	2	ESI+:550
115	2	ESI+:564
116	17	ESI+:252
117	17	ESI+:266
118	17	ESI+:259
119	17	ESI+:259
120	17	ESI+:264

5 [Tabla 85]

121	17	ESI+:278
122	20	ESI-:222
123	20	ESI+:238
124	20	ESI+:231
125	20	ESI+:231
126	20	ESI+:250
127	20	ESI+:236
128	2	ESI+:383(M-Boc+H)+
129	2	ESI+:397(M-Boc+H)+

## ES 2 641 258 T3

130	2	ESI+:390(M-Boc+H)+
131	2	ESI+:490
132	2	ESI+:409(M-Boc+H)+
133	2	ESI+:395(M-Boc+H)+
134	2	ESI+:525
135	2	ESI+:512
136	2	ESI+:512
137	2	ESI+:516
138	2	ESI+:516
139	12	ESI+:267
140	20	ESI+:253
141	2	ESI+:512
142	2	ESI+:512
143	10	ESI+:260
144	2	ESI+:512
145	20	ESI+:246
146	2	ESI+:462
147	2	ESI+:488
148	2	ESI+:472
149	2	ESI+:490
150	2	ESI+:512
151	11	ESI+:274
152	2	ESI+:492
153	22	ESI-:195
154	2	ESI+:456
155	2	ESI+:534,536
156	20	ESI+:260
157	2	ESI+:505
158	2	ESI+:456
159	2	ESI+:452
160	2	ESI+:449
161	2	ESI+:456
162	3	ESI+:483

[Tabla 86]

163	22	ESI+:433
164	20	ESI+:190
165	1	ESI+:449
166	1	ESI+:692
167	1	ESI+:519
168	14	ESI+:296
169	10	ESI+:247
170	10	ESI+:289
171	1	ESI+:435
172	1	ESI+:435
173	1	ESI+:499
174	20	ESI+:282
175	20	ESI+:233
176	20	ESI+:275
177	1	ESI+:541
178	1	RMN-CDCl <sub>3</sub> :0,42-0,58(4H,m),1,64(s,9H),2,19-2,27(m,1H),2,33-2,50(m,5H),2,61-2,67(m,1H),2,72-3,30(m,6H),3,67(t,4H),4,25(t,2H),4,40-4,53(m,1H),6,49-6,51(m,1H),7,13-7,79(m,5H)
179	1	ESI+:492
180	20	ESI+:190
181	1	ESI+:450
182	1	ESI+:449
183	10	ESI+:248
184	10	ESI+:262
185	20	ESI+:234
186	20	ESI+:248
187	1	ESI+:435

## ES 2 641 258 T3

188	1	ESI+:435
189	1	ESI+:507
190	1	ESI+:493
191	2	ESI+:436
192	10	ESI+:246,1
193	10	ESI+:248,2
194	10	ESI+:222,1
195	10	ESI+:236,1
196	23	ESI+:455,457
197	20,1	ESI+:493,0
198	1	ESI+:436
199	20,1	ESI+:505,0
200	20,1	ESI+:491,4

[Tabla 87]

201	20,1	ESI+:467,3
202	20,1	ESI+:481,0
203	20,1	ESI+:493,3
204	1	RMN-CDCl <sub>3</sub> :0,40-0,56(m,4H),1,64(s,9H),2,20-3,31(m,7H),4,43-4,54(m,1H),6,55(m,1H),7,14-8,39(m,5H),8,33-8,50(m,1H)
205	12	RMN-DMSO <sub>d</sub> 6:2,17(s,3H),3,90(s,3H),5,26(s,2H),7,00(m,1H),7,22(t,J=8Hz,1H),7,43(m,1H),7,66(d,J=8Hz,1H),7,76(d,J=8Hz,1H).
206	10	ESI+:246,1
207	20,1	ESI+:532,4
208	20,1	ESI+:547,3
209	1	ESI+:506,3
210	30	ESI+:220
211	14	RMN-CDCl <sub>3</sub> :3,99(s,3H),5,15(s,2H),6,79(m,1H),7,19-7,36(m,4H),7,55(d,J=8Hz,1H),7,91(d,J=8Hz,1H),8,80(m,1H).
212	20,1	ESI+:518,4
213	12	ESI+:192
214	20	RMN-DMSO <sub>d</sub> 6:4,49(3H,s),7,49(1H,t,J=8,0Hz),8,09(1H,d,J=8,0Hz),8,30(1H,d,J=8,0Hz),13,6(1H,sa)
215	1	ESI+:437
216	12	ESI+:268
217	30	ESI+:194
218	30	ESI+:206
219	20	ESI-:252
220	1	ESI+:513
221	10	RMN-CDCl <sub>3</sub> :3,99(s,3H),4,45-4,55(m,2H),5,84-6,15(m,1H),7,20-7,33(m,3H),7,56(d,J=8Hz,1H),7,92-7,94(m,1H).
222	30	ESI+:280
223	30	ESI+:190
224	1	ESI+:437
225	20,1	ESI+:485,2
226	1	ESI+:436,2
227	14	ESI+:235,2
228	14	ESI+:223,2
229	12	ESI+:275
230	20,1	ESI+:468,3
231	20,1	ESI+:480,3
232	14	ESI+:205,2
233	20,1	ESI+:450,4

5 [Tabla 88]

234	14	ESI+:219,2
235	20,1	ESI+:464,4
236	20,1	ESI+:464,4
237	14	ESI+:237,2

ES 2 641 258 T3

238	20	ESI+:261
239	1	ESI+:520
240	12	ESI+:245
241	14	ESI+:249,2
242	20,1	ESI+:494,4
243	14	ESI+:263,2
244	20,1	ESI+:466,3
245	12	ESI+:247,1
246	12	ESI+:335
247	39	ESI+:253
248	20	ESI+:321
249	1	ESI+:436
250	20	ESI+:231
251	12	ESI+:249,1
252	20,1	ESI+:494,3
253	1	ESI+:580
254	1	ESI+:490
255	1	ESI+:424,2
256	1	ESI+:458,2
257	21	ESI+:494,3
258	4	ESI+:238,1
259	20	ESI+:224
260	1	ESI+:483,3
261	1	ESI+:486,4
262	20	ESI+:239
263	12	ESI+:283,1
264	4	ESI+:252,2
265	20,1	ESI+:497,4
266	4	ESI+:291,2
267	20,1	ESI+:536,4
268	4	ESI+:228
269	1	ESI+:498
270	24	ESI+:181
271	20,1	ESI+:528,4
272	20	ESI+:214
273	20	ESI+:206
274	12	ESI+:249,2
275	12	ESI+:247,2

[Tabla 89]

276	12	ESI+:321,2
277	12	ESI+:287,2
278	1	ESI+:473
279	1	ESI+:465
280	20,1	ESI+:532,3
281	20,1	ESI+:494,2
282	20,1	ESI+:566,2
283	57	ESI+:277,2
284	20,1	ESI+:522,3
285	1	ESI+:518,4
286	4	ESI+:252
287	20,1	ESI+:497
288	57	ESI-:236
289	1	ESI+:497
290	1	ESI+:517,519
291	12	ESI+:281
292	4	ESI+:239
293	20,1	ESI+:484,2
294	4	ESI+:271,2
295	20,1	ESI+:516,4
296	12	ESI+:247
297	12	ESI+:233

ES 2 641 258 T3

298	12	ESI+:247
299	20	ESI-:265
300	14	ESI+:268
301	1	ESI+:459
302	1	ESI+:526
303	4	ESI+:257
304	1	ESI+:516
305	20	ESI+:233
306	20	ESI+:219
307	1	ESI+:475,3
308	20,1	ESI+:506,3
309	14	ESI+:292
310	20	ESI+:254
311	20	ESI+:233
312	12	ESI+:261
313	1	ESI+:492
314	1	ESI+:478
315	1	ESI+:492
316	27	ESI+:271
317	4	ESI+:279,1

[Tabla 90]

318	20,1	ESI+:524,3
319	4	ESI+:256,1
320	20,1	ESI+:501,4
321	20,1	ESI+:511
322	1	ESI+:513
323	4	ESI+:239,1
324	14	ESI+:222
325	20	ESI+:247
326	20	ESI+:278
327	12	ESI+:292
328	1	ESI+:537
329	20,1	ESI+:484,3
330	1	ESI+:506
331	20	ESI+:208
332	20	ESI+:278
333	1	ESI+:537
334	1	ESI+:467
335	26	ESI+:300
336	26	ESI+:286
337	26	ESI+:314
338	4	ESI+:254,1
339	4	ESI+:215
340	1	ESI+:536
341	20,1	ESI+:498
342	1	ESI+:513,3
343	4	ESI+:242,1
344	1	ESI+:501,2
345	4	ESI+:215
346	20	ESI+:201
347	20	ESI-:201
348	1	ESI+:483,2
349	4	ESI+:232,1
350	20,1	ESI+:477,3
351	4	ESI+:228,2
352	20,1	ESI+:473,3
353	26	ESI+:314
354	1	ESI+:460
355	1	ESI+:480
356	1	ESI+:494
357	57	EI:252

ES 2 641 258 T3

358	4	EI:270
-----	---	--------

[Tabla 91]

359	4,20,1	ESI+:501,4
360	4,20,1	ESI+:417,3,417,9
361	1	ESI+:460
362	4	EI:243
363	4	ESI+:232,1
364	20,1	ESI+:477,2
365	4	ESI+:228,2
366	20,1	ESI+:473,3
367	2	ESI+:494
368	20	ESI-:237
369	20	ESI-:255
370	57	ESI+:255
371	20	ESI-:228
372	1	ESI+:498
373	20	ESI-:239
374	1	ESI+:516
375	1	ESI+:493
376	4	ESI-:240
377	1	ESI+:501
378	5	ESI+:257
379	4	ESI+:242
380	1	APCI/ESI+:401[M-Boc]
381	4	ESI+:255
382	1	APCI/ESI+:500
383	20	ESI+:243
384	1	ESI+:502
385	1	ESI+:523
386	1	ESI+:494,0
387	20	ESI+:241
388	20	ESI+:256
389	1	ESI+:515
390	1	APCI/ESI+:400[M-Boc]
391	1	APCI/ESI+:438,1
392	1	APCI/ESI+:466,0
393	1	APCI/ESI+:492,1
394	1	APCI/ESI+:476,0
395	1	APCI/ESI+:326[M-Boc]
396	1	APCI/ESI+:486,1
397	1	APCI/ESI+:484
398	20,1	ESI+:529

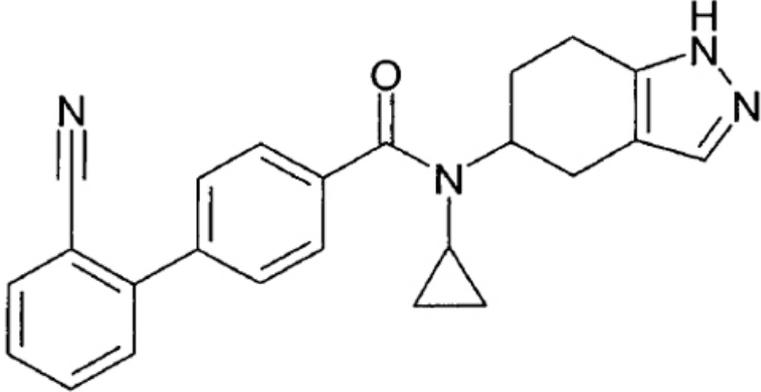
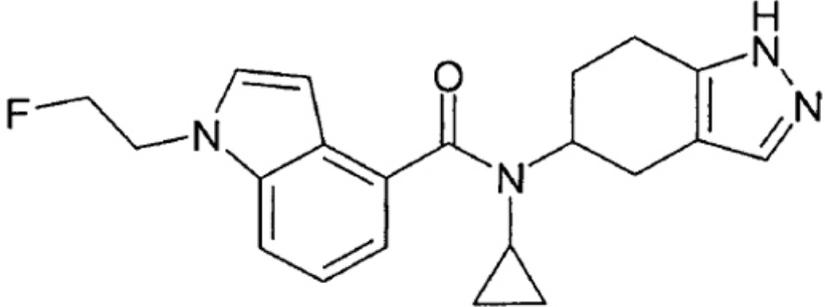
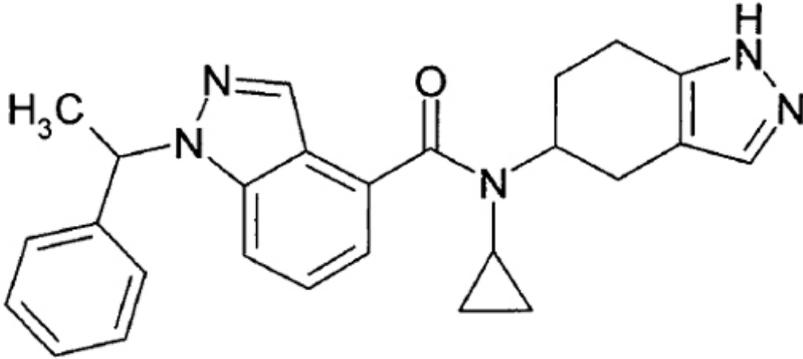
5 [Tabla 92]

399	4	ESI-:240
400	1	ESI+:535
401	4	ESI+:272,0
402	1	ESI+:486
403	1	ESI+:565,3
404	1	ESI+:516,1
405	1	ESI+:488
406	20	ESI+:236
407	1	ESI+:529
408	20	ESI+:268,270
409	1	ESI+:561,563
410	1	ESI+:472
411	1	ESI+:488
412	1	ESI+:486
413	1	ESI+:492,1
414	1	ESI+:517

## ES 2 641 258 T3

415	20	ESI+:252,254
416	1	ESI+:545,547
417	1	ESI+:488
418	1	ESI+:510
419	1	ESI+:502
420	1	ESI+:536
421	20,1	ESI+:526
422	1	ESI+:488,4
423	1	ESI+:508,1
424	1	ESI+:536
425	1	ESI+:540
426	1,38	ESI+:432
427	1	ESI+:558,4
428	4,1	ESI+:540,1
429	4,1	ESI+:522,0
430	37	ESI+:488
431	1	ESI+:508
432	2	ESI+:360,3

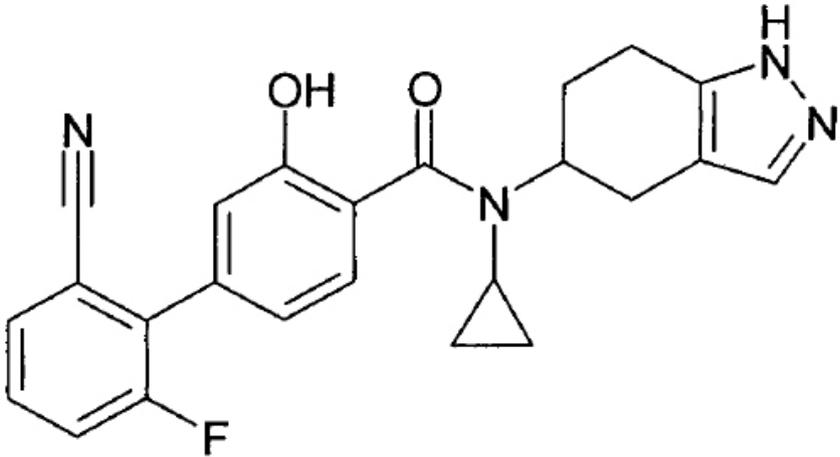
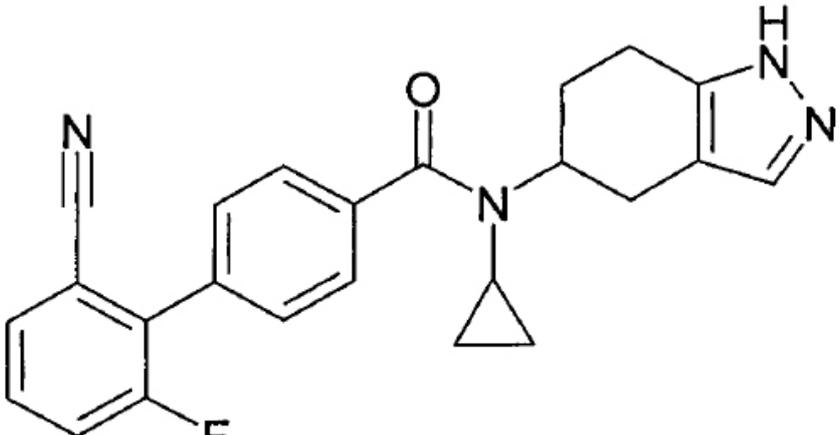
[Tabla 93]

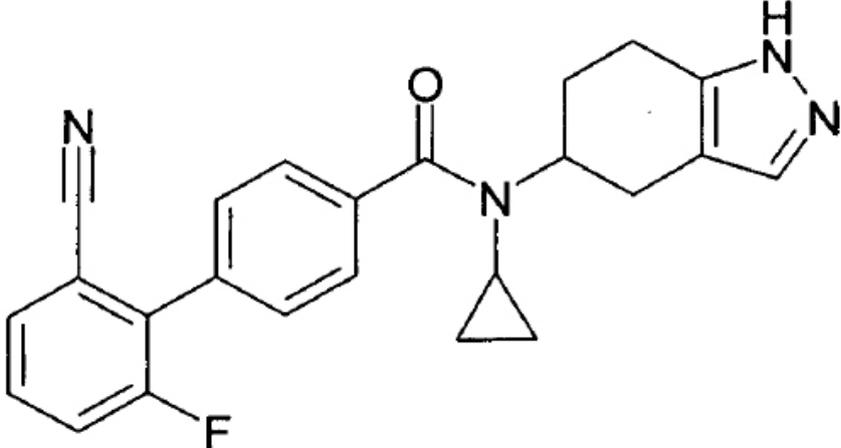
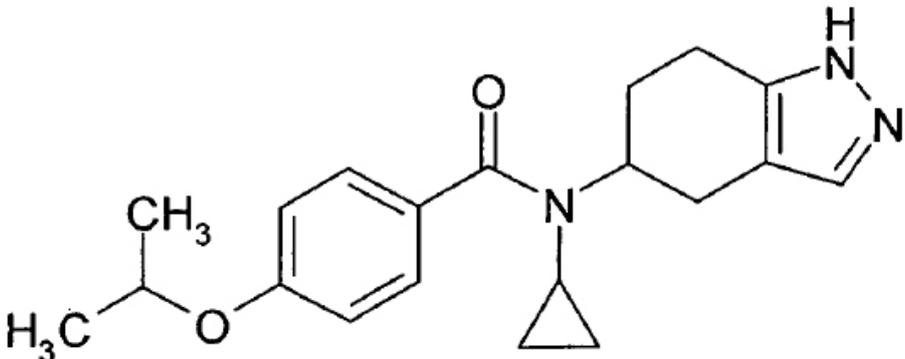
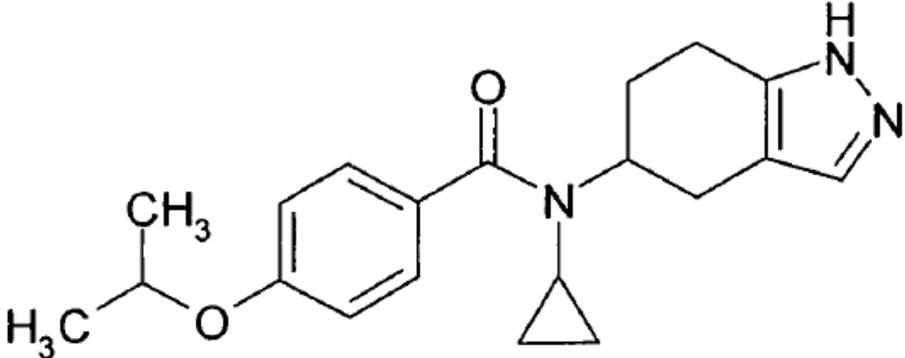
Ej	Estructura	Obser.
1		
2		Sal: HCl
3#		Sal: HCl

4#	<p>Chemical structure 4# shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at the 2-position is substituted with a benzyl group. The 5-position of the benzimidazole is connected to a carbonyl group. The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group.</p>	
5	<p>Chemical structure 5 shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at the 2-position is substituted with a benzyl group. The 5-position of the benzimidazole is connected to a carbonyl group. The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group. The benzimidazole ring is substituted with a methoxy group (H<sub>3</sub>C-O) at the 6-position and an isopropoxy group (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O) at the 7-position.</p>	

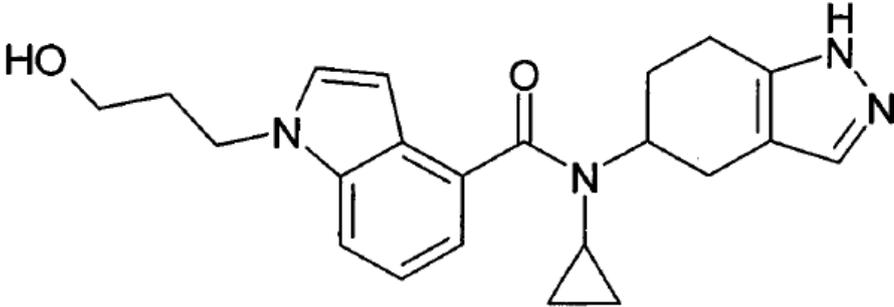
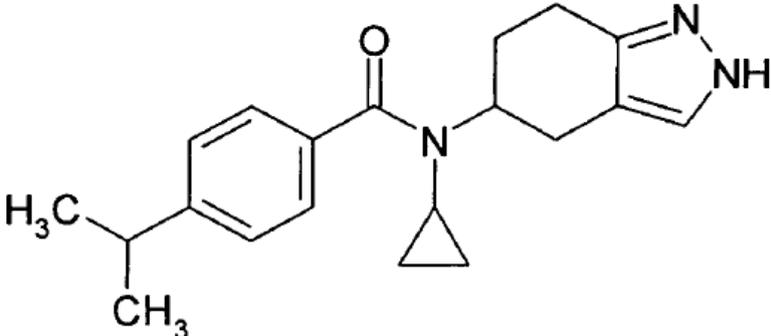
# Ejemplo de referencia

[Tabla 94]

6		
7-1		Quiral

7-2	 <chem>C1CN2C(=N1)CC2C(=O)N(C3CC3)C(=O)c4ccc(cc4)c5cc(F)c(C#N)cc5</chem>	Quiral
8-1	 <chem>CC(C)OCc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)C(=O)c3ccc4c5c(N)ncn34</chem>	Quiral
8-2	 <chem>CC(C)OCc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)C(=O)c3ccc4c5c(N)ncn34</chem>	Quiral

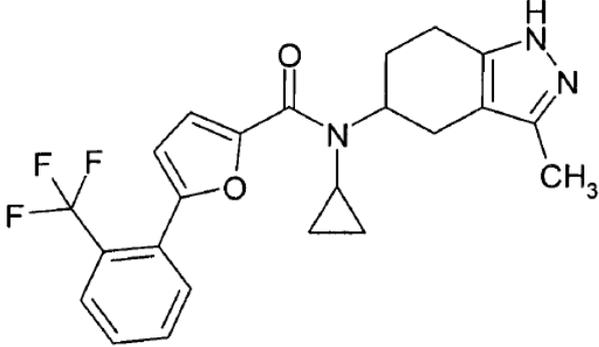
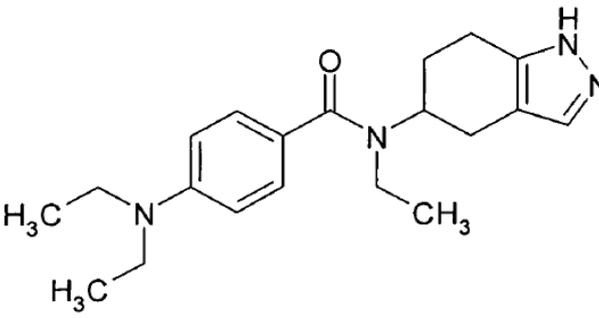
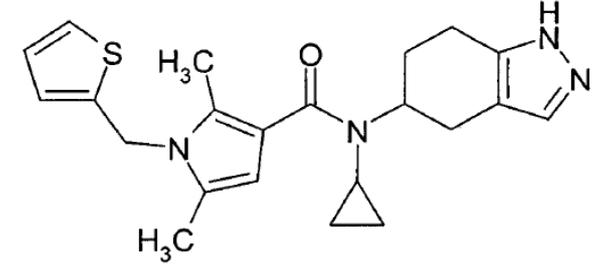
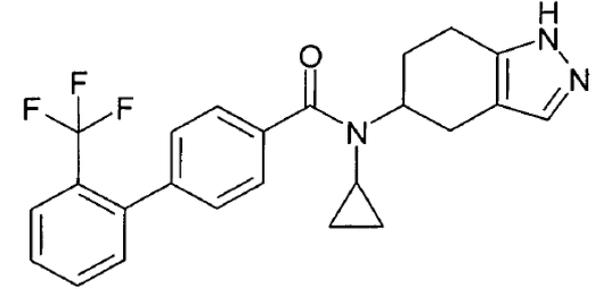
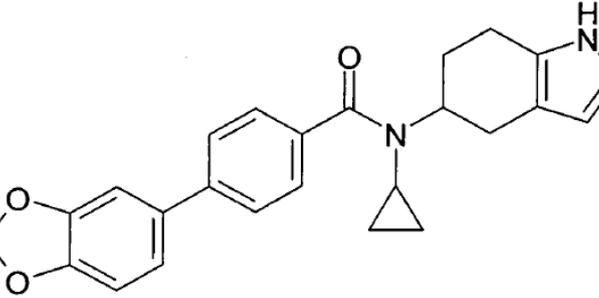
[Tabla 95]

9	 <chem>OCCCN1C=Cc2ccccc12C(=O)N(C3CC3)c4c[nH]c5ccccc45</chem>	
10	 <chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(=O)N(C2CC2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	

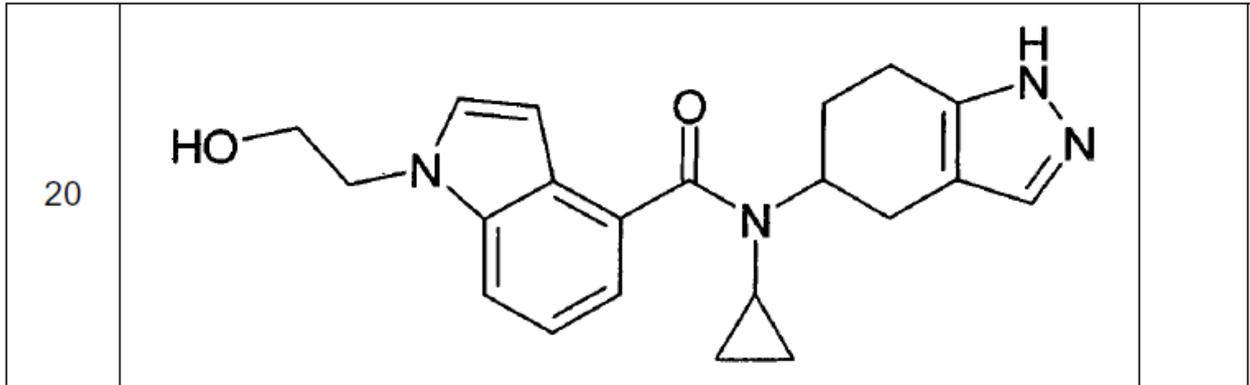
11#	<p>Chemical structure 11#: A central amide group is bonded to a 1-methyl-1H-indole-3-yl group, a cyclopropyl group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl group.</p>	
12#	<p>Chemical structure 12#: A central amide group is bonded to a benzamide group (4-aminobenzamide), a cyclopropyl group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl group.</p>	
13#	<p>Chemical structure 13#: A central amide group is bonded to a 1-(4-isobutylphenyl)ethanone group, a cyclopropyl group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl group with a methyl group at the 5-position.</p>	Sal: HCl
14#	<p>Chemical structure 14#: A central amide group is bonded to a 1-methyl-1H-indole-3-yl group, a cyclopropyl group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl group with a methyl group at the 5-position and a carbonyl group at the 7-position.</p>	

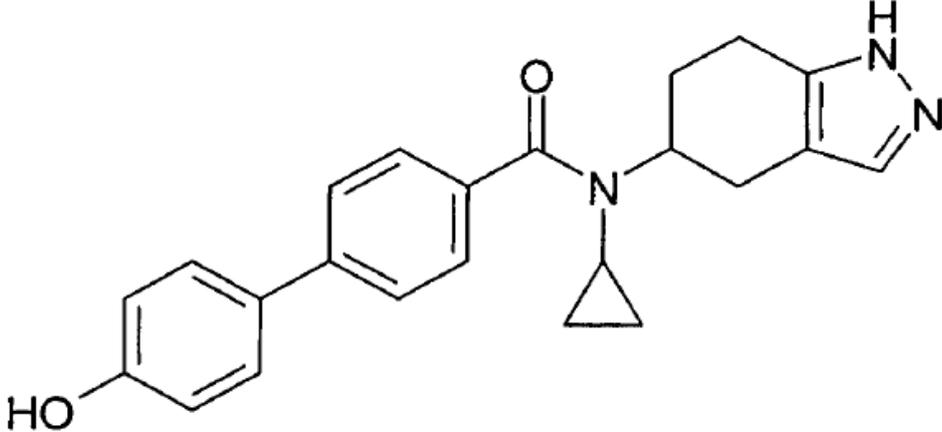
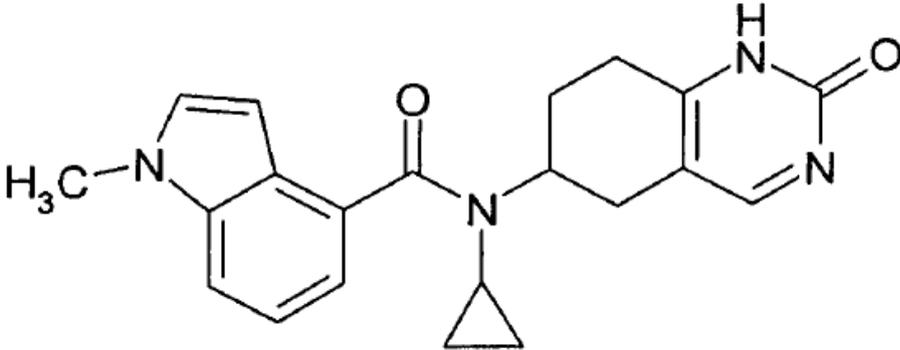
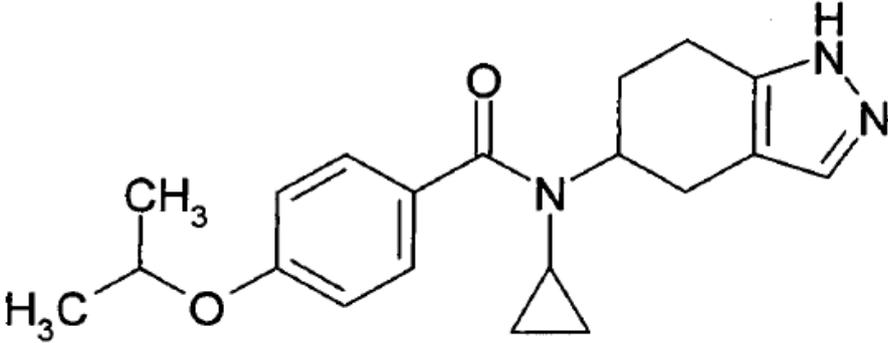
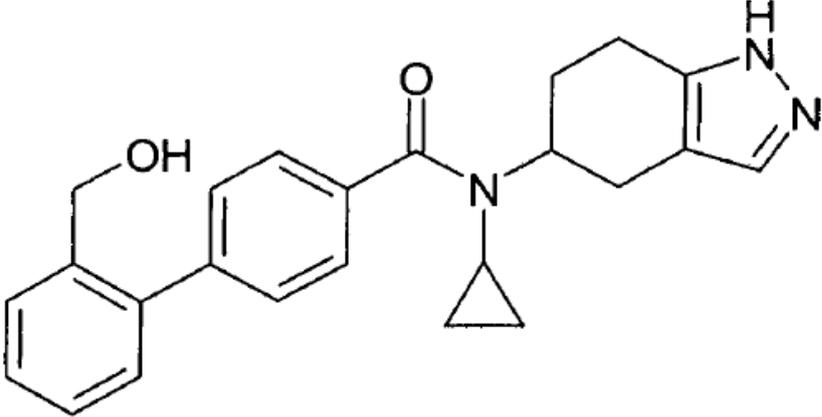
# Ejemplo de referencia

[Tabla 96]

15#		Sal: HCl
16#		
17		
18#		
19		

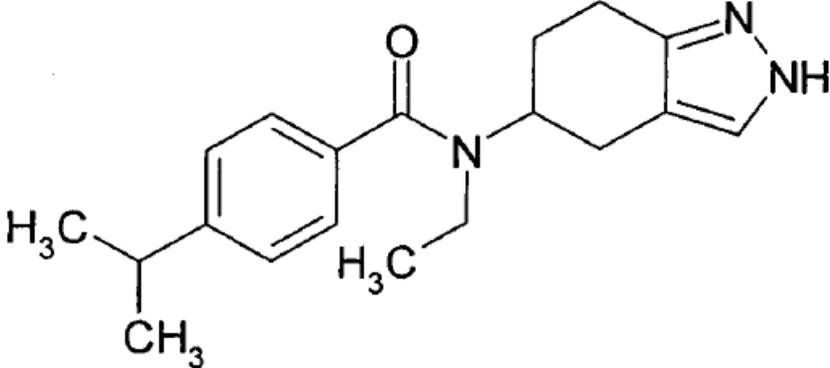
[Tabla 97]



21		
22#		
23		
24#		

# Ejemplo de referencia

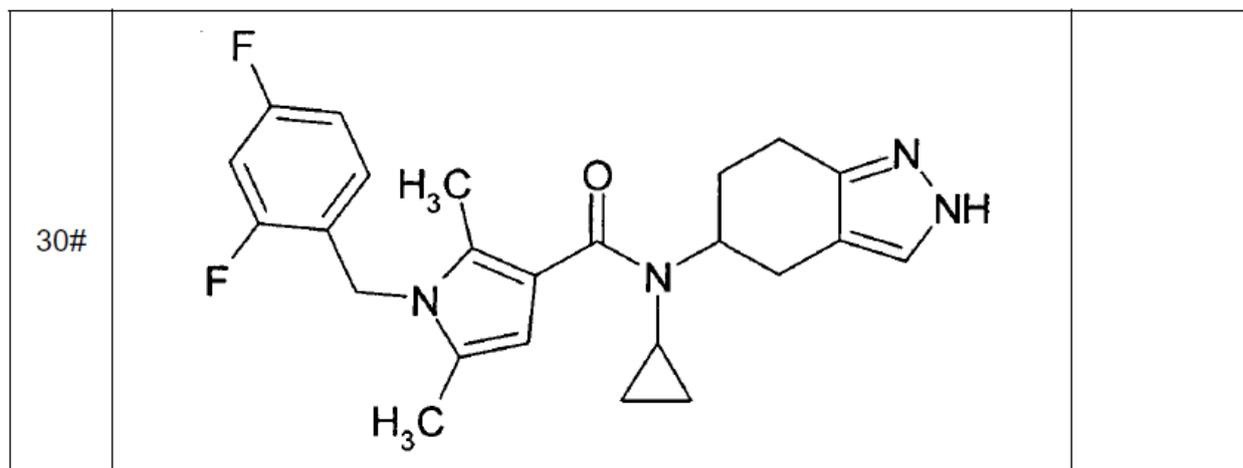
[Tabla 98]

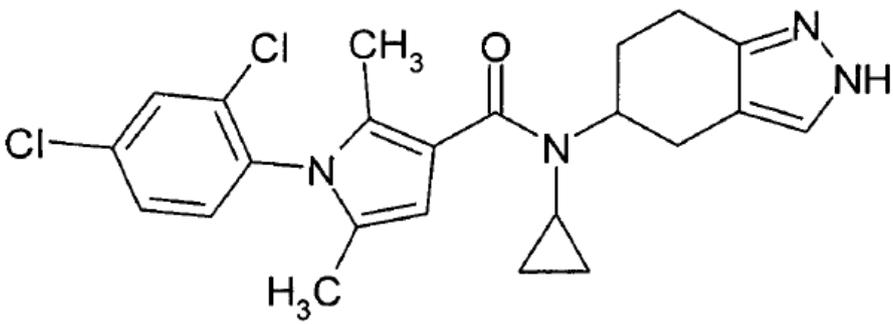
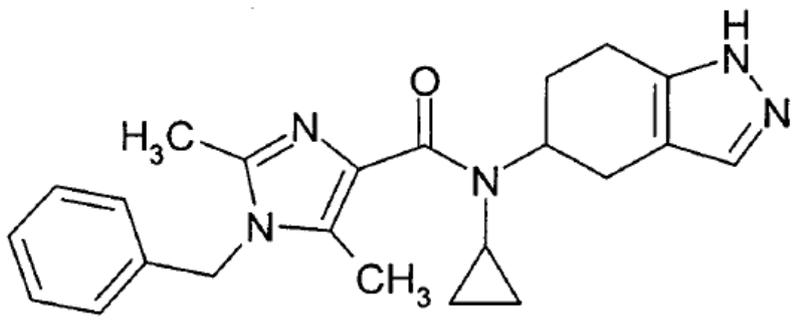
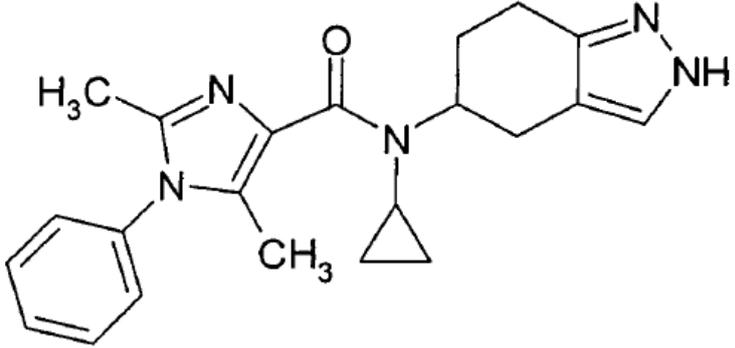
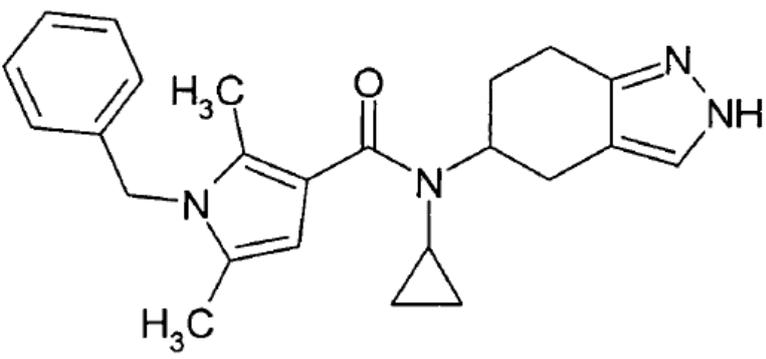
25#	 <chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(=O)N(C)C2=CN=C3C=NC=C23</chem>	Sal: HCl
-----	--	----------

26#	<p>Chemical structure 26# shows a benzothiophene ring system connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to an ethyl group (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) and a 1,2,3,4,6,7-hexahydro-1H-benzotriazol[4,5-c]pyridine ring system.</p>	Sal: HCl
27	<p>Chemical structure 27 features a 2-fluorophenyl group and a furfuryl group connected to a carbonyl group. The carbonyl group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a cyclopropyl group and a 1,2,3,4,6,7-hexahydro-1H-benzotriazol[4,5-c]pyridine ring system.</p>	Sal: HCl
28	<p>Chemical structure 28 consists of a 2,6-dimethyl-1-phenylindole ring system connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl group and a 1,2,3,4,6,7-hexahydro-1H-benzotriazol[4,5-c]pyridine ring system.</p>	
29#	<p>Chemical structure 29# shows a 2,4-dimethyl-5-(2,2,4,4-tetrafluorophenylmethyl)imidazole ring system connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl group and a 1,2,3,4,6,7-hexahydro-1H-benzotriazol[4,5-c]pyridine ring system.</p>	

# Ejemplo de referencia

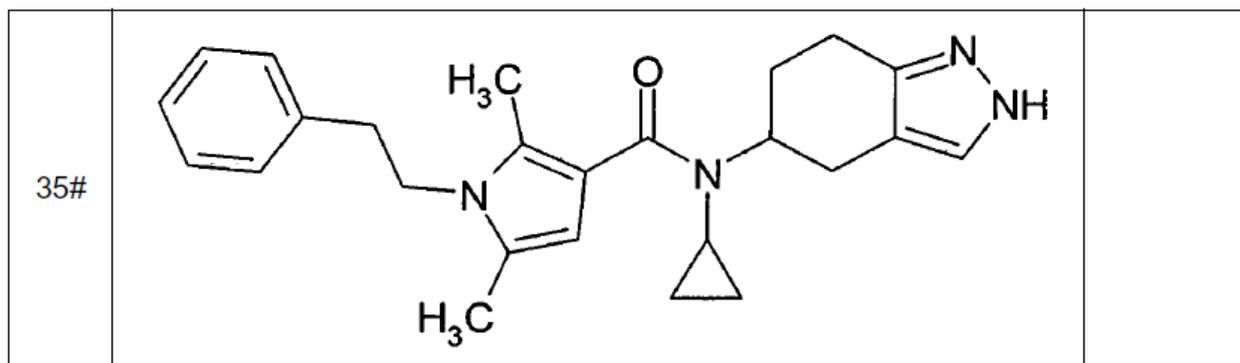
[Tabla 99]



31		
32#		Sal: 2HCl
33		Sal: 2HCl
34#		

# Ejemplo de referencia

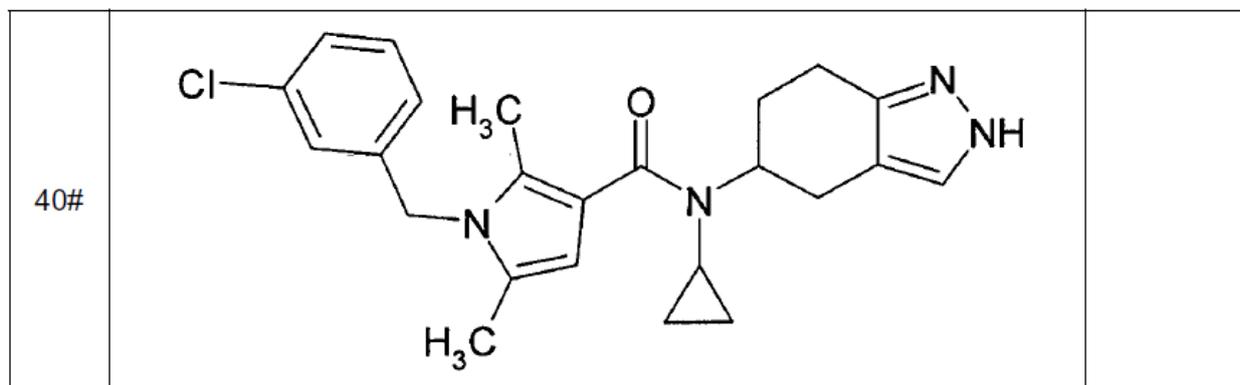
[Tabla 100]

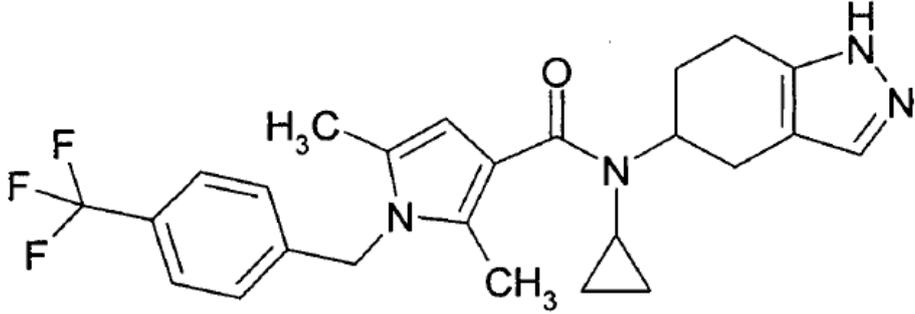
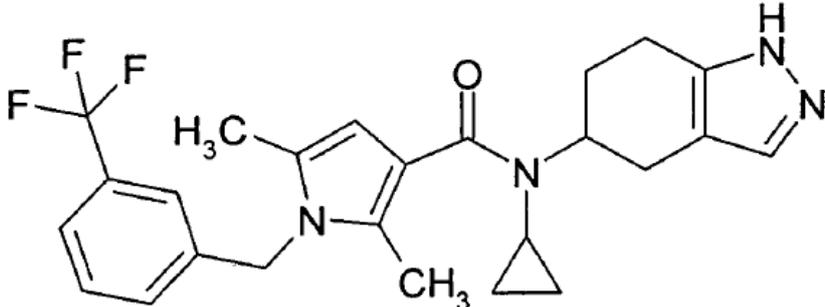
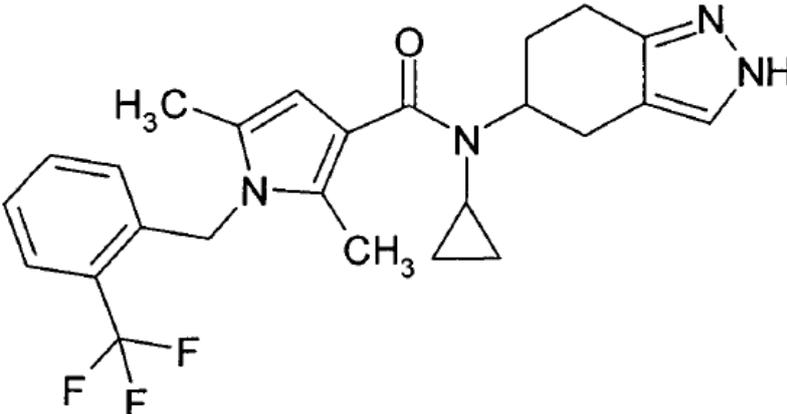
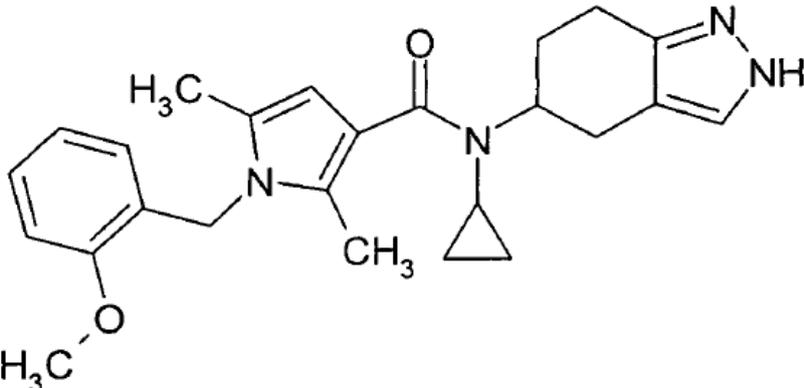


36#	<p>Chemical structure 36# shows a central pyrazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>) and a cyclohexylmethyl group on the nitrogen. The pyrazole ring is linked via a carbonyl group to a nitrogen atom, which is further substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group.</p>	Sal: HCl
37#	<p>Chemical structure 37# is similar to 36#, but the cyclohexylmethyl group is attached directly to the nitrogen of the pyrazole ring instead of being on the ring itself.</p>	Sal: HCl
38#	<p>Chemical structure 38# features a pyrazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C) and a (3-chlorophenyl)methyl group on the nitrogen. The pyrazole ring is linked via a carbonyl group to a nitrogen atom, which is further substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group.</p>	
39#	<p>Chemical structure 39# features a pyrazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C) and a (4-chlorophenyl)methyl group on the nitrogen. The pyrazole ring is linked via a carbonyl group to a nitrogen atom, which is further substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group.</p>	

# Ejemplo de referencia

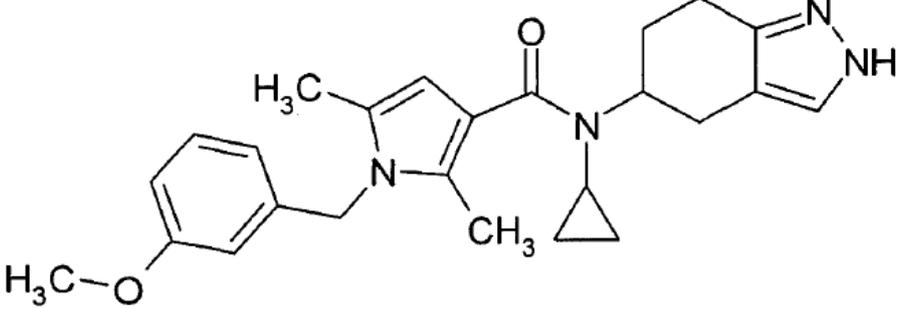
[Tabla 101]



41#		Sal: HCl
42#		Sal: HCl
43#		Sal: HCl
44#		Sal: HCl

# Ejemplo de referencia

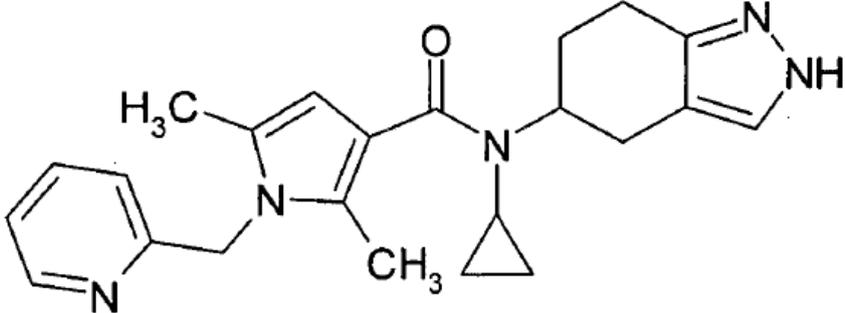
[Tabla 102]

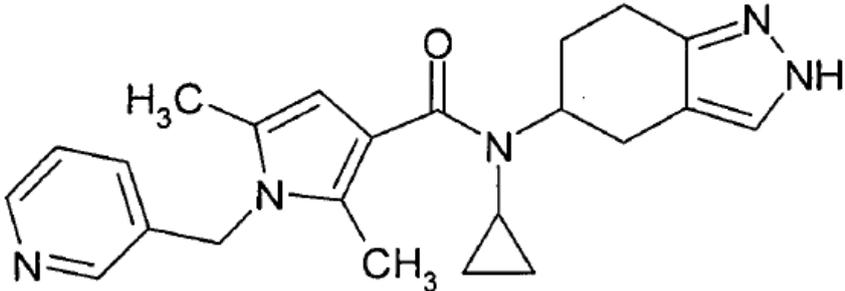
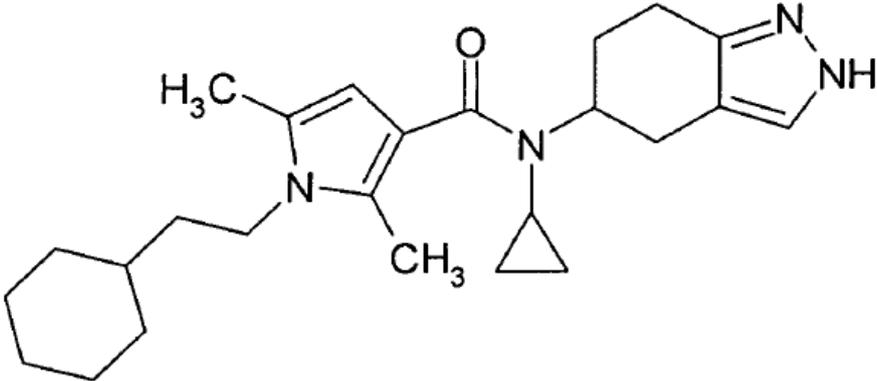
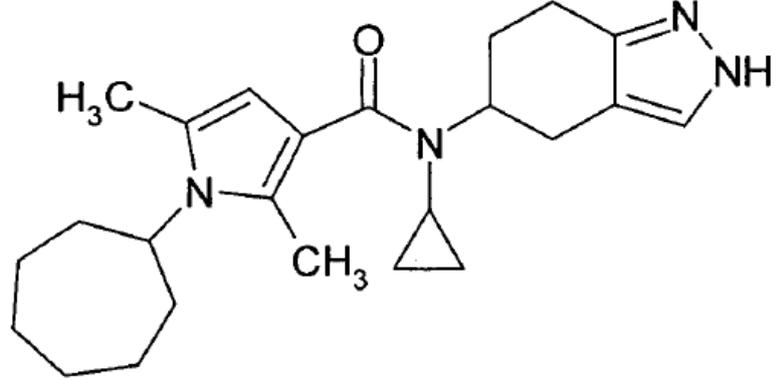
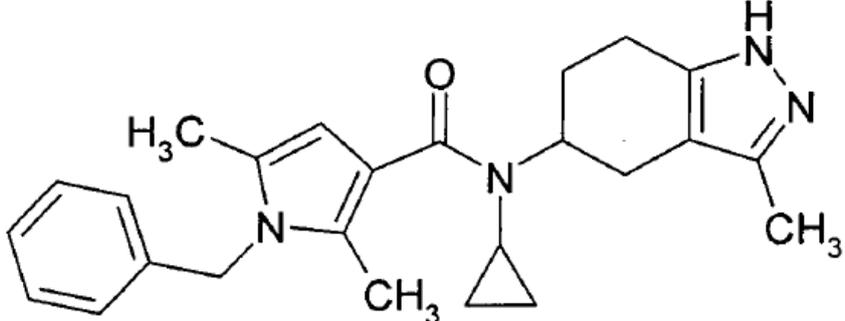
45#		Sal: HCl
-----	--	----------

46#	<p>Chemical structure 46# is a complex molecule. It features a central imidazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>) and a (4-methoxyphenyl)methyl group (H<sub>3</sub>C-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-). The imidazole ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a nitrogen atom. This nitrogen atom is further substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl group.</p>	Sal: HCl
47#	<p>Chemical structure 47# consists of a central imidazole ring substituted with a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and a 2-(2,2,2-trifluorophenyl)furan-5-yl group. The imidazole ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a nitrogen atom, which is also substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl group.</p>	Sal: HCl
48	<p>Chemical structure 48 is a complex molecule. It features a central imidazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>) and a 1,4-dioxane-2-ylmethyl group. The imidazole ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a nitrogen atom, which is also substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl group.</p>	Sal: HCl
49	<p>Chemical structure 49 is a complex molecule. It features a central imidazole ring substituted with two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>) and a 1,4-dioxane-2-ylmethyl group. The imidazole ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a nitrogen atom, which is also substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5-yl group.</p>	Sal: HCl

# Ejemplo de referencia

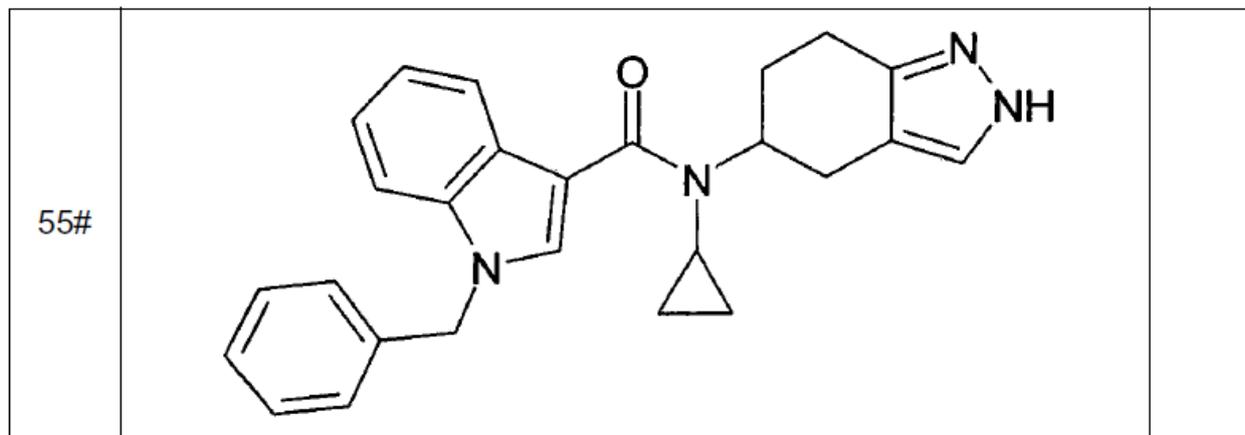
[Tabla 103]

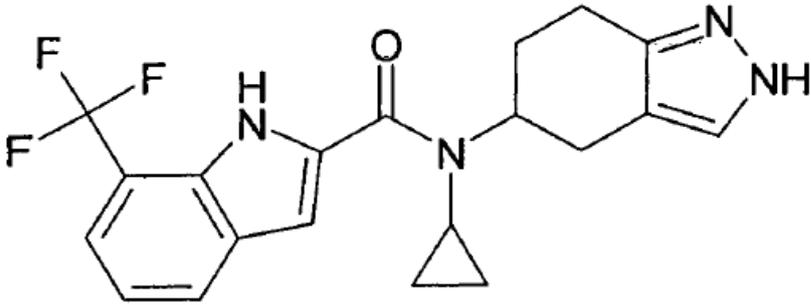
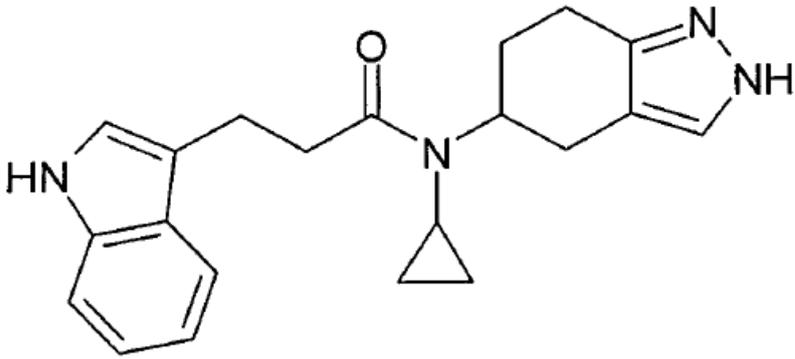
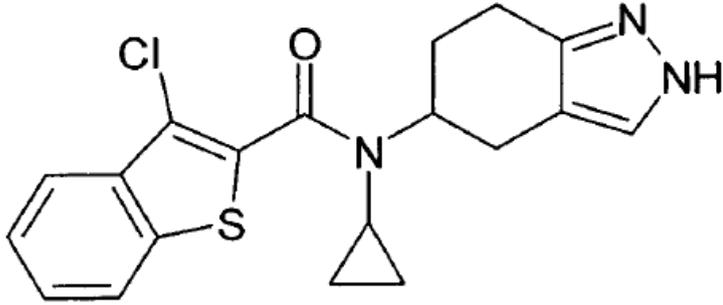
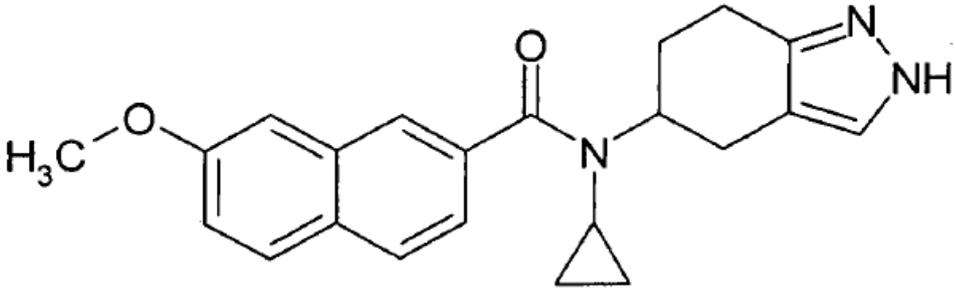
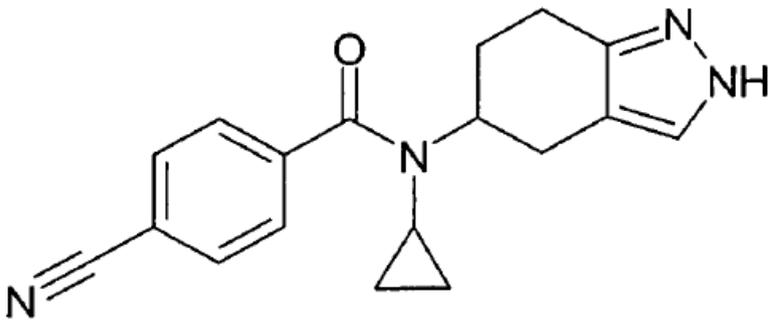
50	 <chem>Cc1c(C)c2c(c1)CCN2C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4C5=CN=CC=C5</chem>	Sal: 2HCl
----	--	-----------

51		Sal: 2HCl
52#		Sal: HCl
53#		Sal: HCl
54#		Sal: HCl

# Ejemplo de referencia

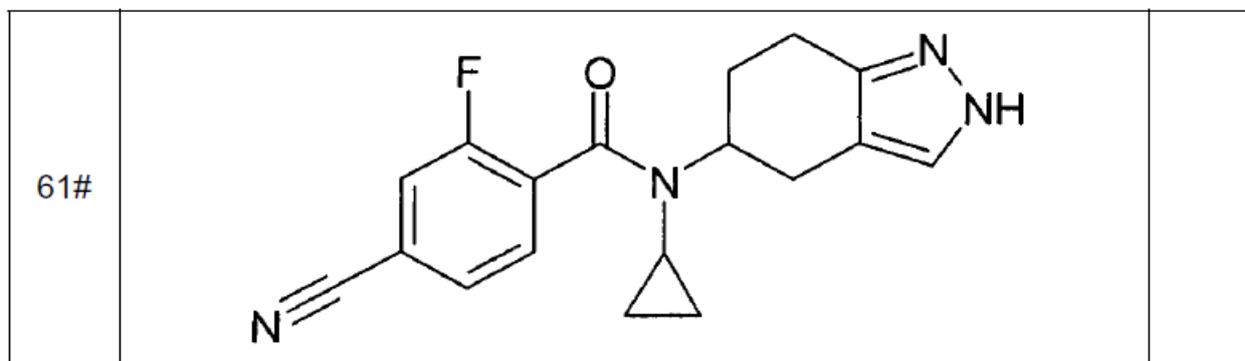
[Tabla 104]



56	 <chem>FC1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)CC(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC5</chem>	
57#	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N=C(C2)CCC(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC5</chem>	
58	 <chem>ClC1=C(C=C2C(=S1)N=C2)CC(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC5</chem>	
59	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)CC(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC5</chem>	
60#	 <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)CC(=O)N(C2CC3=CN=CN=C3CC2)C4CC4</chem>	

# Ejemplo de referencia

[Tabla 105]



62#	<p>Chemical structure 62# shows a central amide group. The nitrogen of the amide is bonded to a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The carbonyl carbon of the amide is bonded to a 3-cyano-4-chlorophenyl group.</p>	
63	<p>Chemical structure 63 shows a central amide group. The nitrogen of the amide is bonded to a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The carbonyl carbon of the amide is bonded to a 2-methyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl group.</p>	
64	<p>Chemical structure 64 shows a central amide group. The nitrogen of the amide is bonded to a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The carbonyl carbon of the amide is bonded to a 2-methyl-6-methoxy-1H-indol-3-yl group.</p>	
65#	<p>Chemical structure 65# shows a central amide group. The nitrogen of the amide is bonded to a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The carbonyl carbon of the amide is bonded to a 2-benzyl-1H-indol-3-yl group.</p>	
66#	<p>Chemical structure 66# shows a central amide group. The nitrogen of the amide is bonded to a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The carbonyl carbon of the amide is bonded to a 2-benzyl-1H-indol-3-yl group.</p>	

# Ejemplo de referencia

67#	<p>Chemical structure 67# shows a benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a benzyl group (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 5-position is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further substituted with a cyclopropyl group (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl group.</p>	
68#	<p>Chemical structure 68# shows a benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a benzyl group (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 5-position is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further substituted with a cyclopropyl group (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a methyl group (-CH<sub>3</sub>).</p>	Sal: HCl
69	<p>Chemical structure 69 shows a benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 2-fluorophenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(F)). The 5-position is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further substituted with a cyclopropyl group (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl group.</p>	
70#	<p>Chemical structure 70# shows a benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a benzyl group (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 5-position is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further substituted with a cyclopropyl group (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).</p>	Sal: HCl
71#	<p>Chemical structure 71# shows a benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a benzyl group (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 5-position is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further substituted with a cyclopropyl group (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).</p>	Sal: HCl

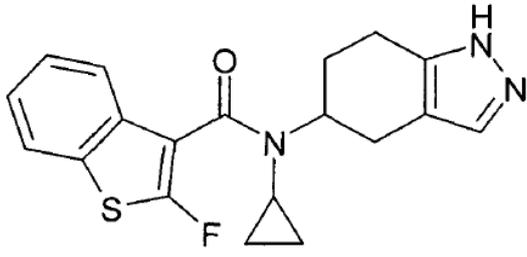
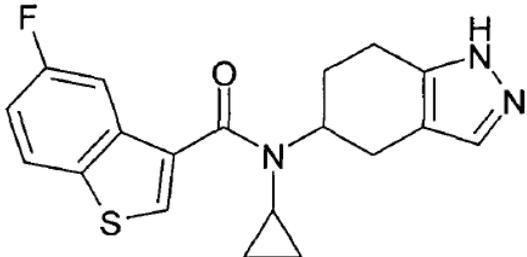
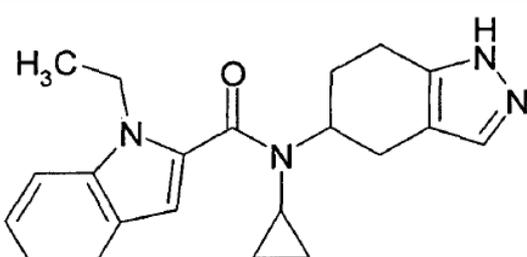
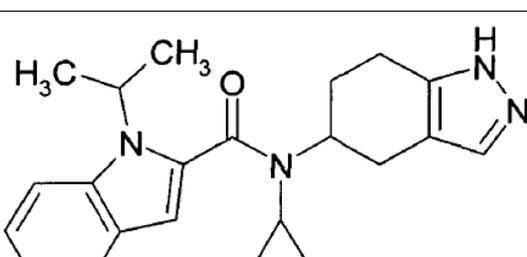
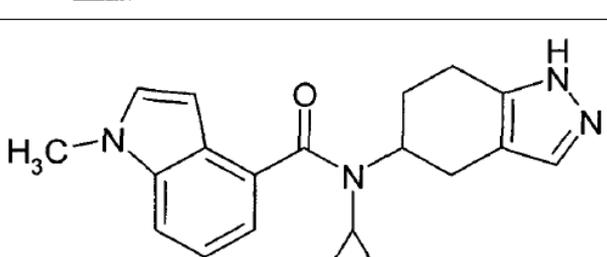
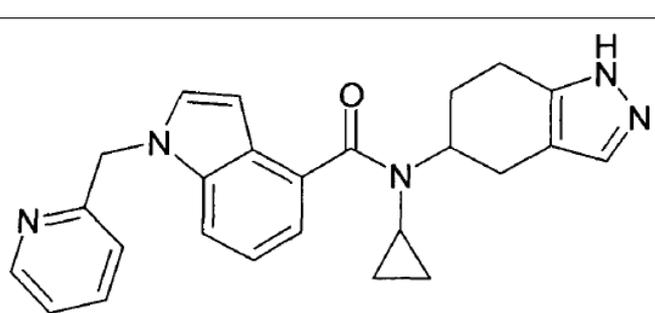
[Tabla 106]

# Ejemplo de referencia

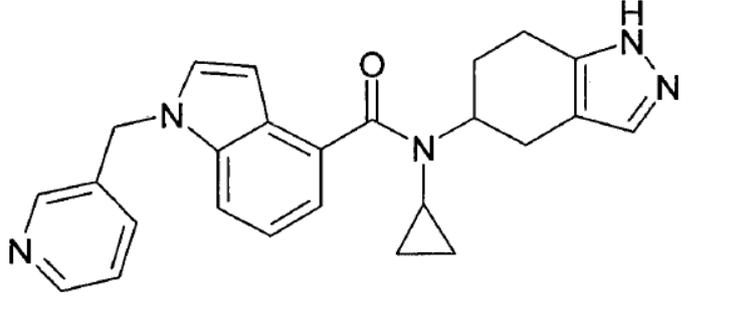
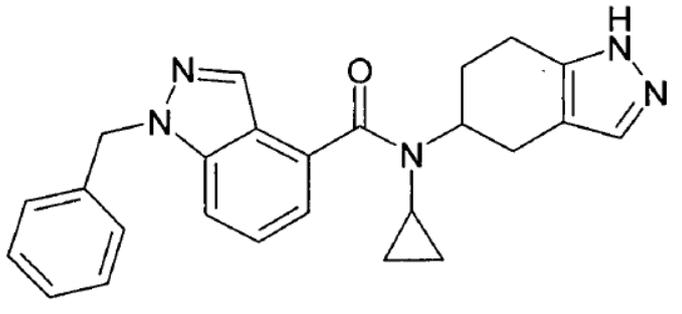
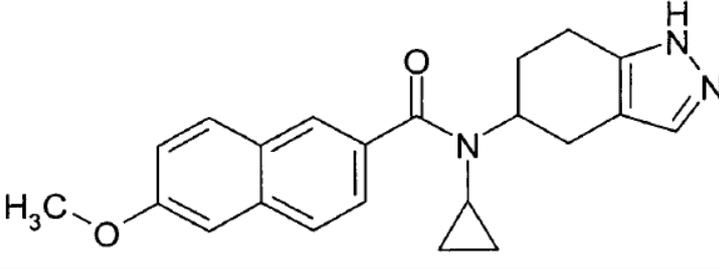
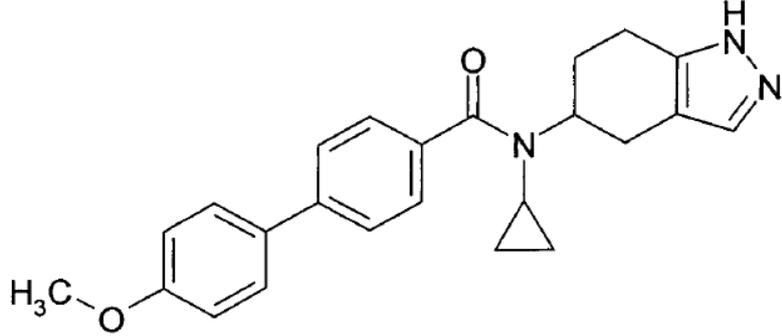
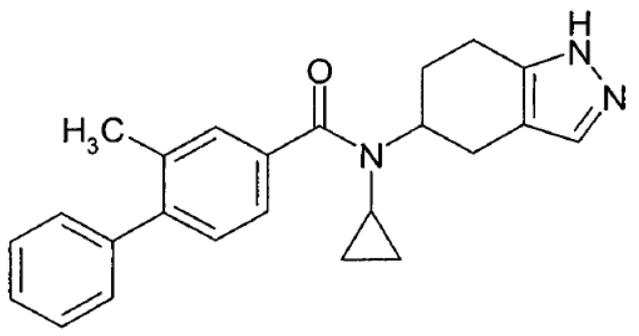
[Tabla 107]

72#	<p>Chemical structure 72#: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 3-position and a (1H-imidazo[4,5-c]hex-1-yl)carbamoyl group at the 4-position.</p>	
73#	<p>Chemical structure 73#: A benzamide derivative with a chlorine atom at the 3-position and a (1H-imidazo[4,5-c]hex-1-yl)carbamoyl group at the 4-position.</p>	
74	<p>Chemical structure 74: A benzamide derivative with a chlorine atom at the 3-position, a methyl group on the nitrogen of the benzimidazole ring, and a (1H-imidazo[4,5-c]hex-1-yl)carbamoyl group at the 4-position.</p>	
75#	<p>Chemical structure 75#: A benzamide derivative with a (1H-imidazo[4,5-c]hex-1-yl)carbamoyl group at the 4-position and a 1-(benzylamino)heptahydroindole[1,2-b]imidazole ring system at the 2-position.</p>	Sal: HCl
76#	<p>Chemical structure 76#: A benzamide derivative with a (1H-imidazo[4,5-c]hex-1-yl)carbamoyl group at the 4-position and a 1-(benzylamino)heptahydroindole[1,2-b]imidazole ring system at the 2-position.</p>	Sal: HCl

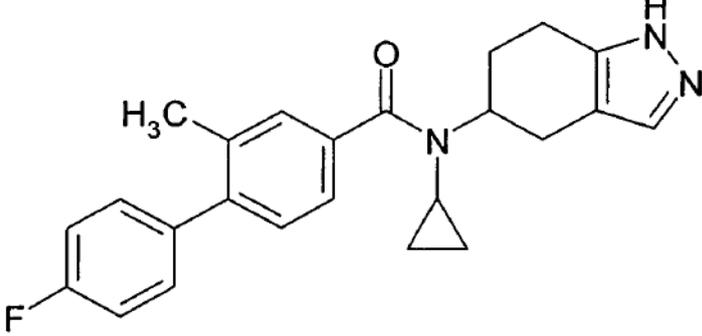
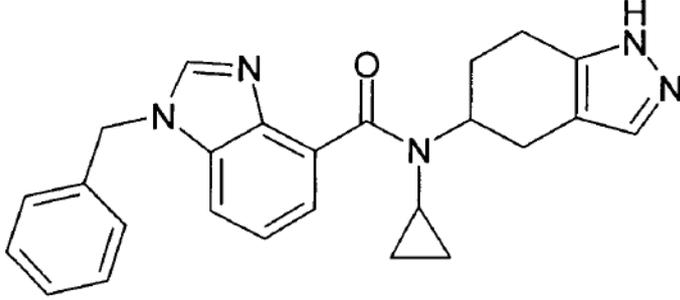
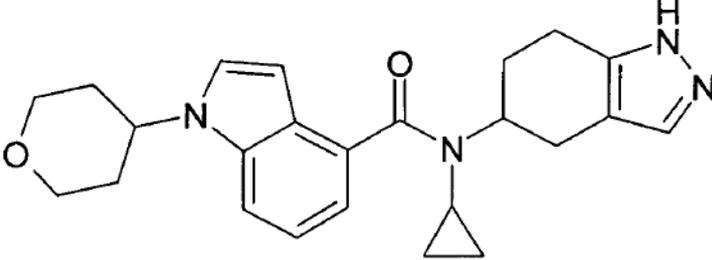
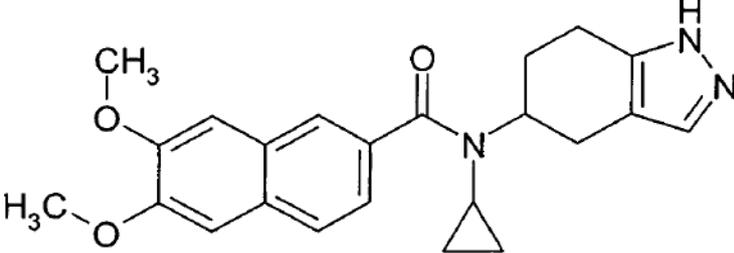
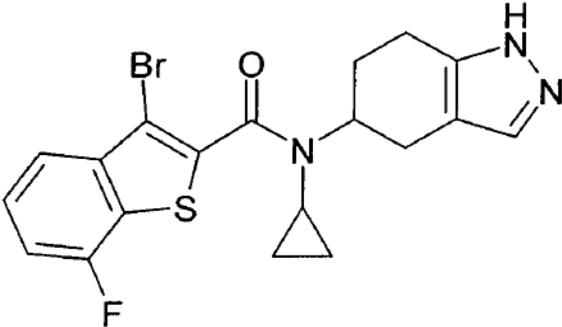
[Tabla 108]

77		
78		
79		
80		
81		
82		Sal: 2HCl

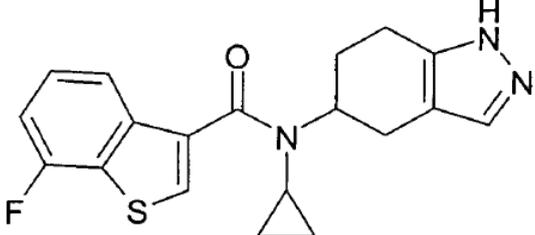
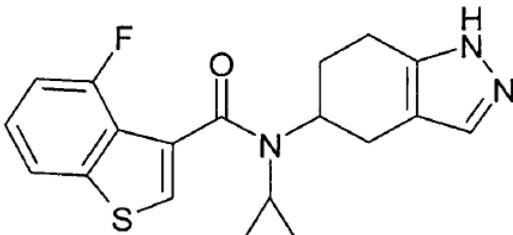
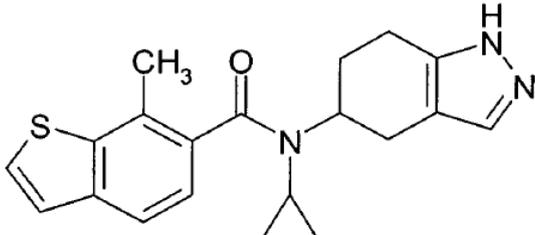
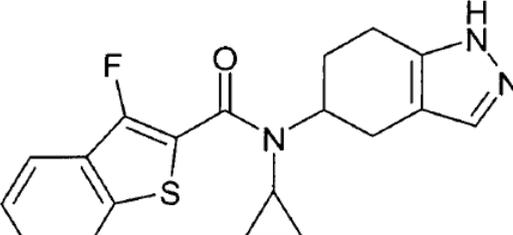
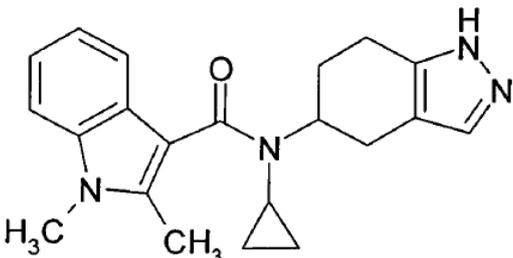
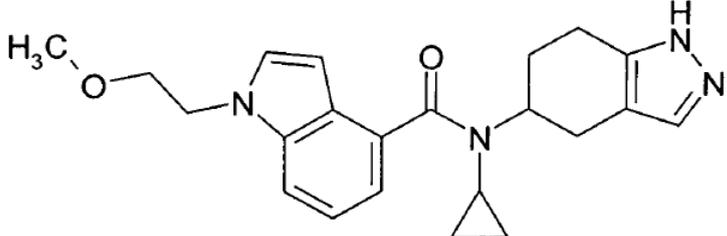
[Tabla 109]

83		Sal: 2HCl
84#		Sal: 2HCl
85		Sal: HCl
86		Sal: HCl
87		Sal: HCl

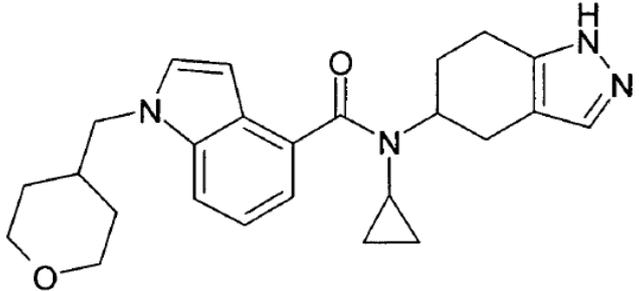
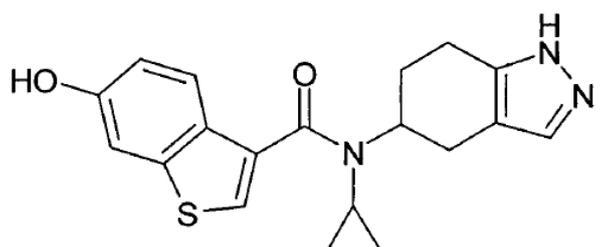
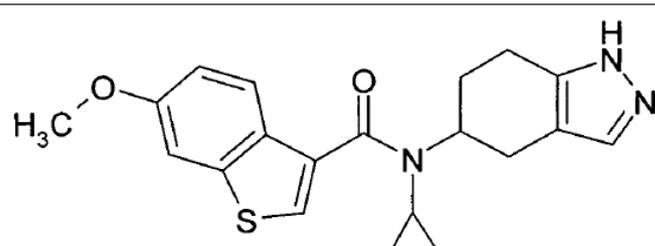
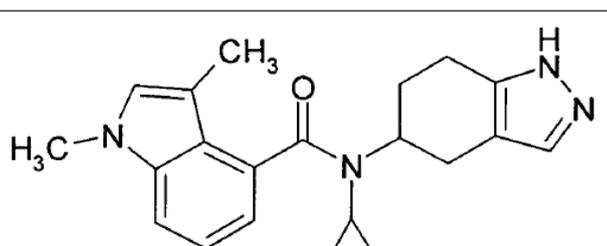
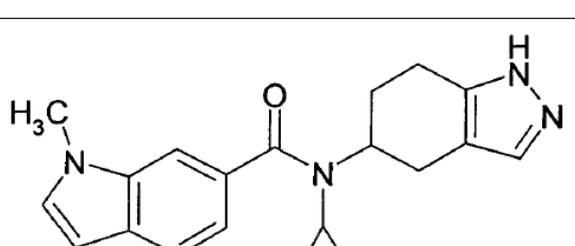
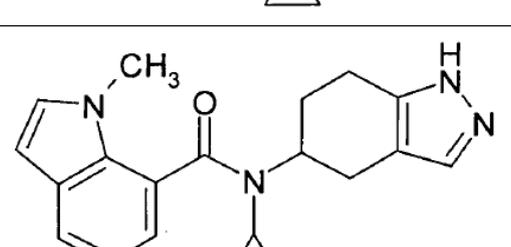
[Tabla 110]

88		Sal: HCl
89#		Sal: 2HCl
90		Sal: HCl
91		Sal: HCl
92		Sal: HCl

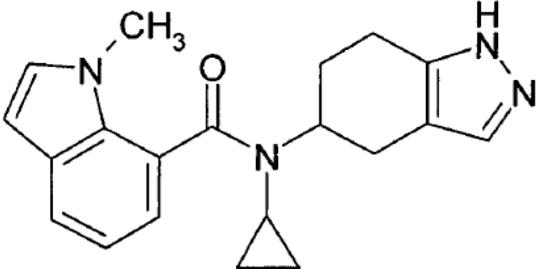
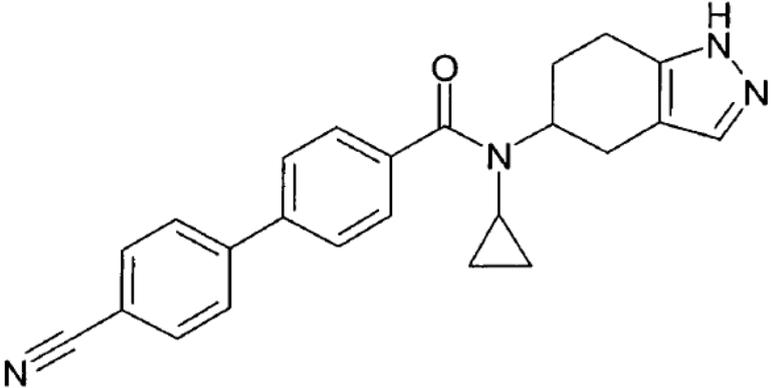
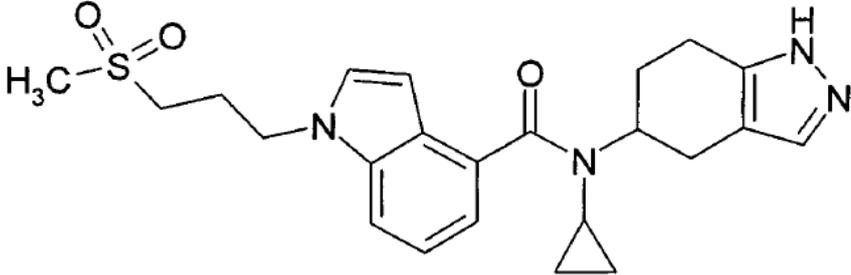
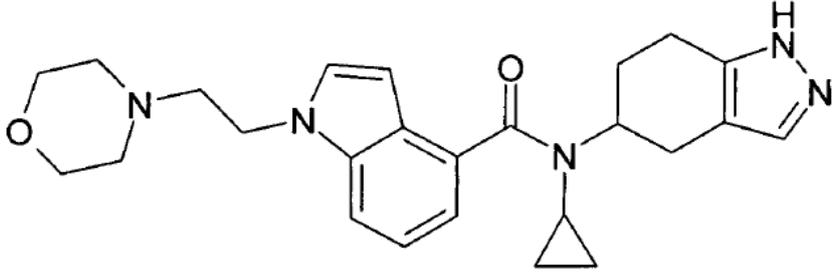
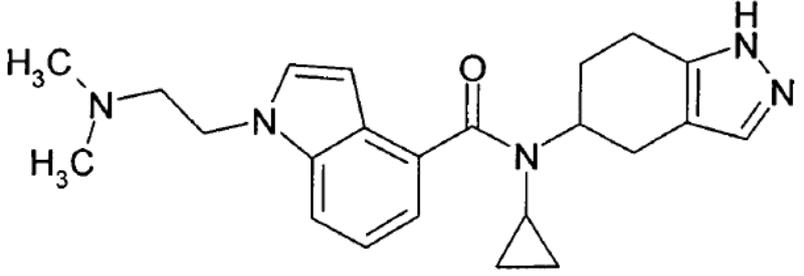
[Tabla 111]

93		Sal: HCl
94		Sal: HCl
95		Sal: HCl
96		Sal: HCl
97		Sal: HCl
98		Sal: HCl

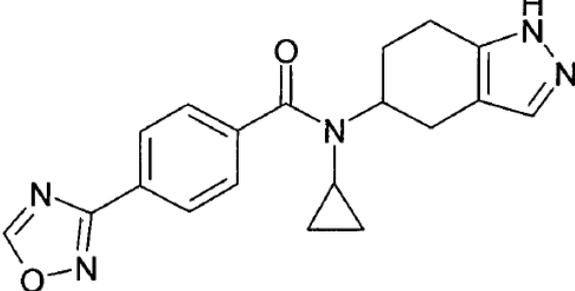
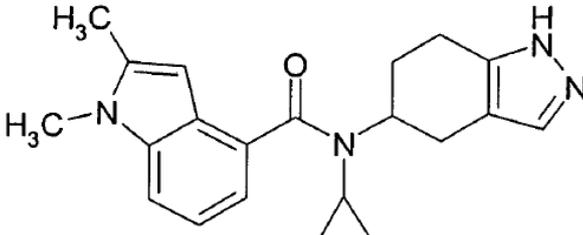
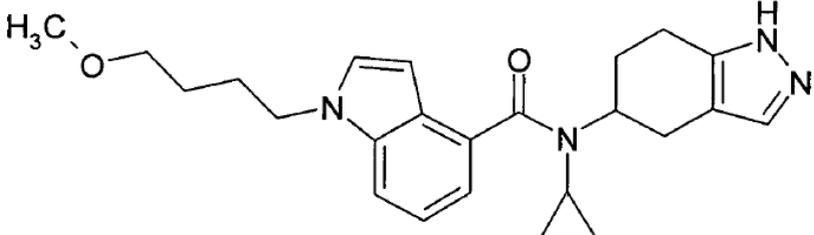
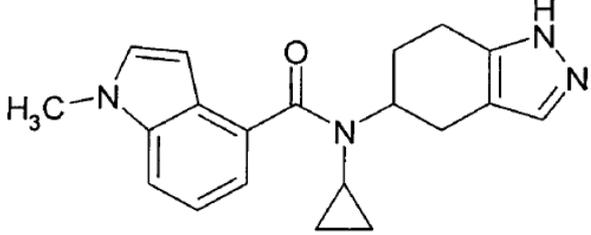
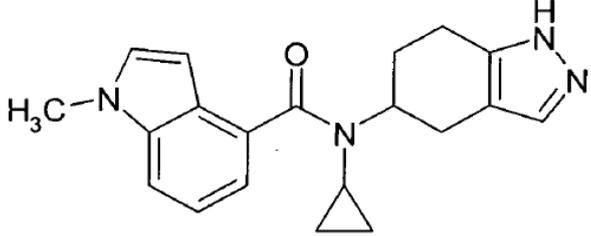
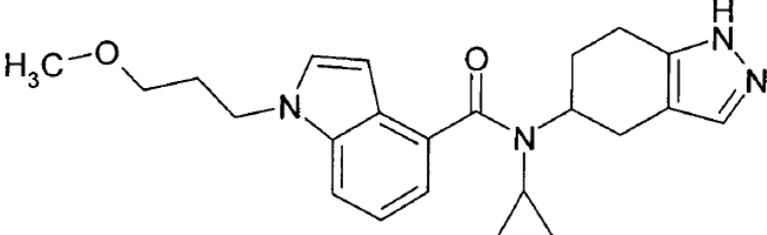
[Tabla 112]

99		
100		Sal: HCl
101		Sal: HCl
102		Sal: HCl
103		Sal: HCl
104		Sal: HCl

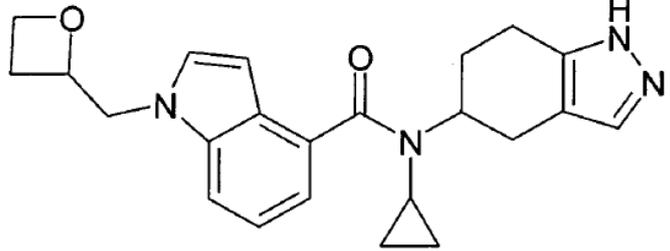
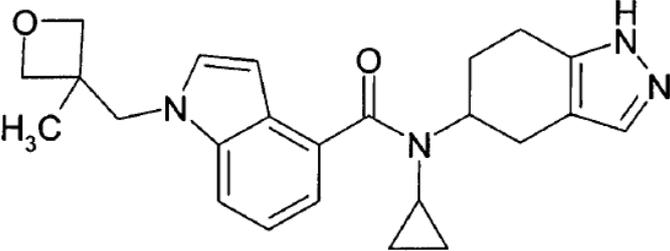
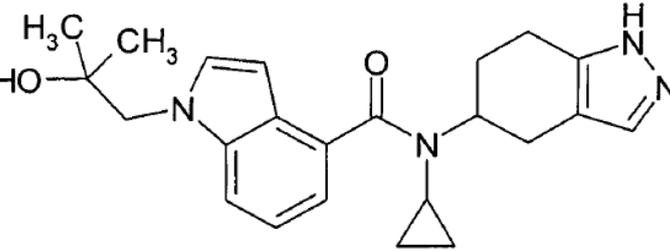
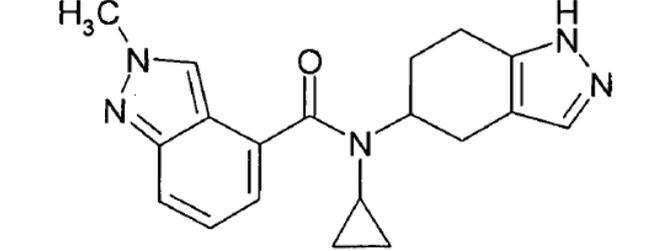
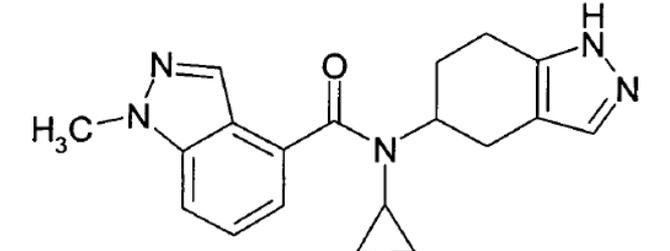
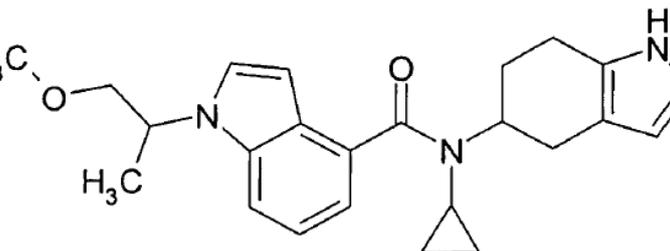
[Tabla 113]

105		Sal: HCl
106		Sal: HCl
107#		
108		Sal: 2HCl
109#		

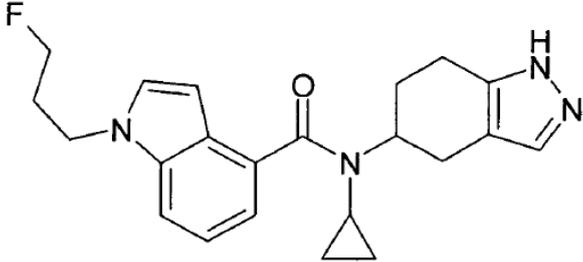
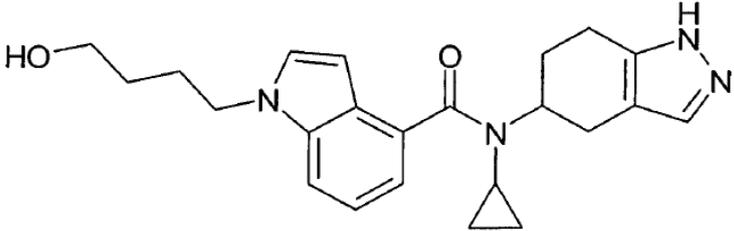
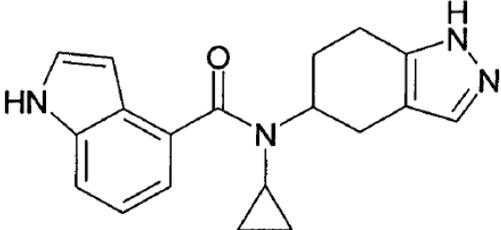
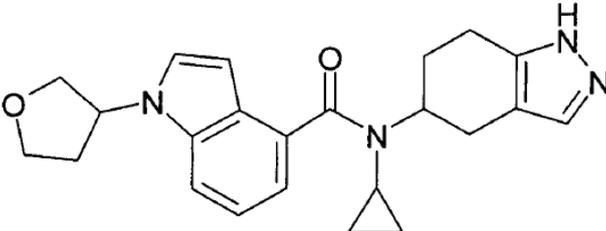
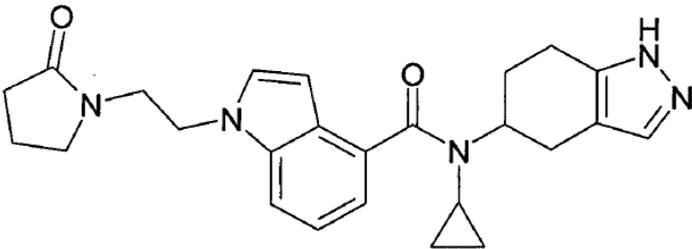
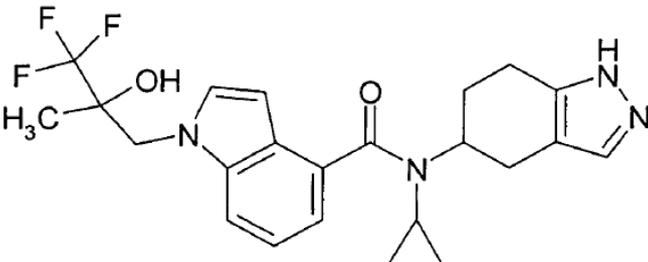
[Tabla 114]

110		
111		Sal: HCl
112		
113		
114		
115		

[Tabla 115]

116		
117		
118		Sal: HCl
119		
120		
121		Sal: HCl

[Tabla 116]

122		Sal: HCl
123		Sal: HCl
124		
125		
126		
127#		

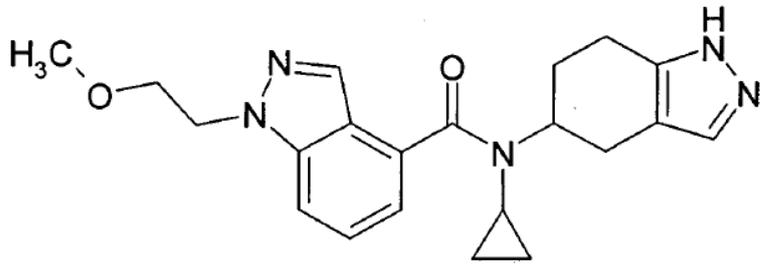
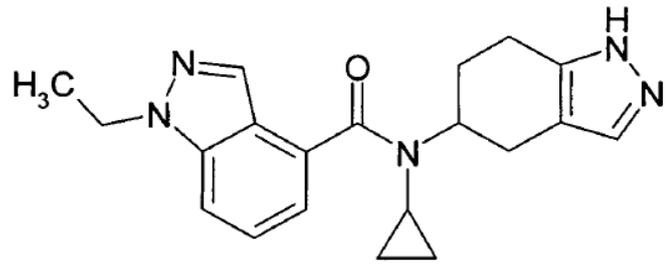
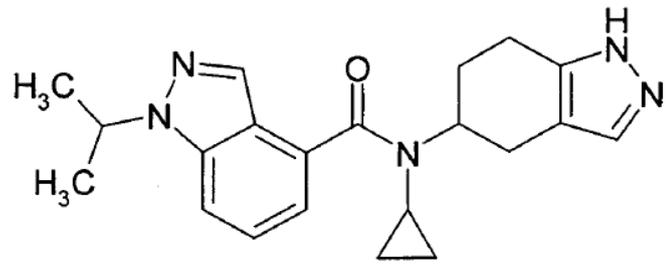
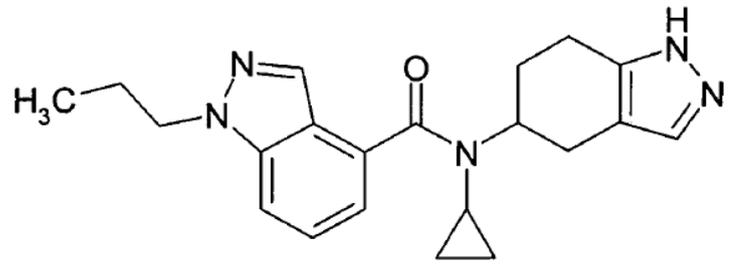
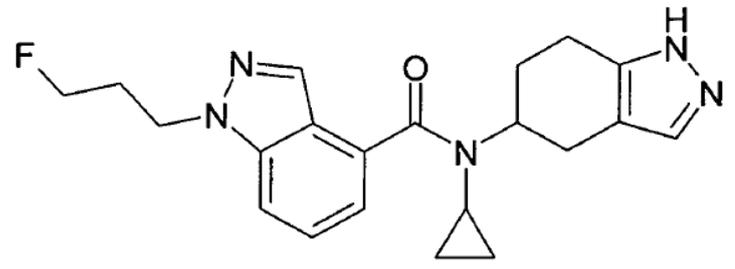
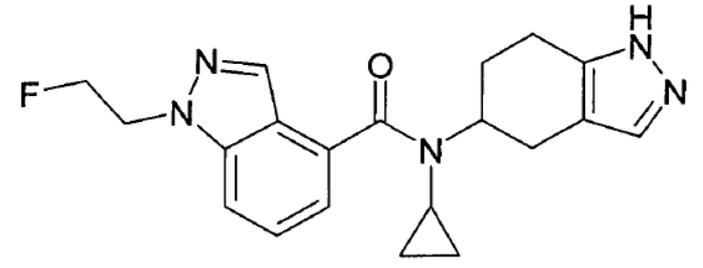
[Tabla 117]

128#		Sal: HCl
129#		
130#		
131		
132		
133		

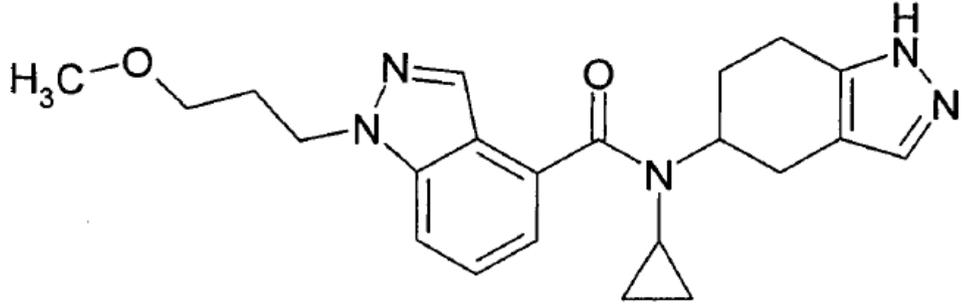
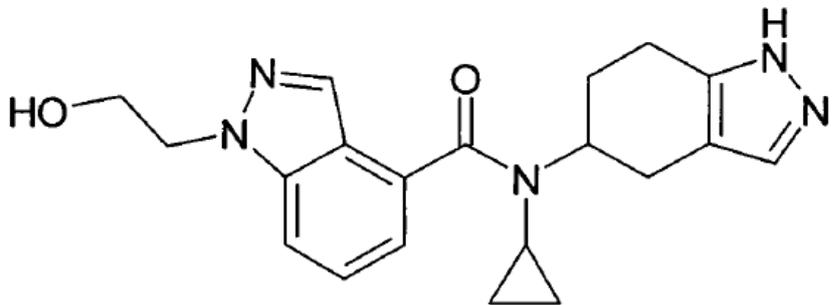
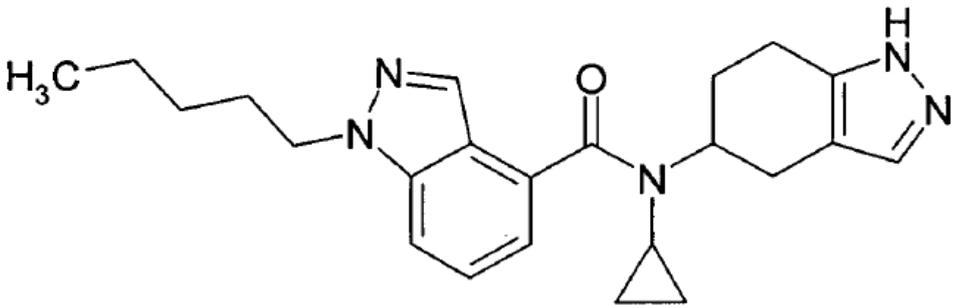
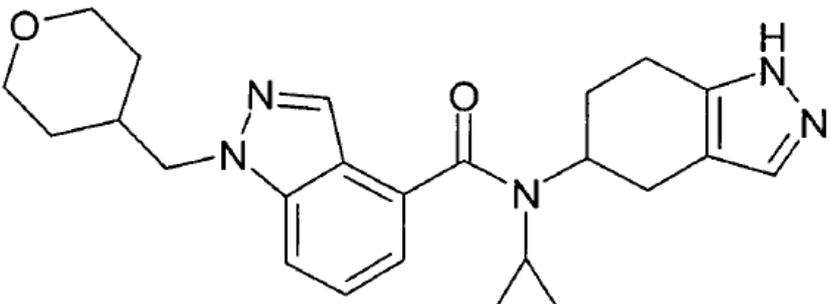
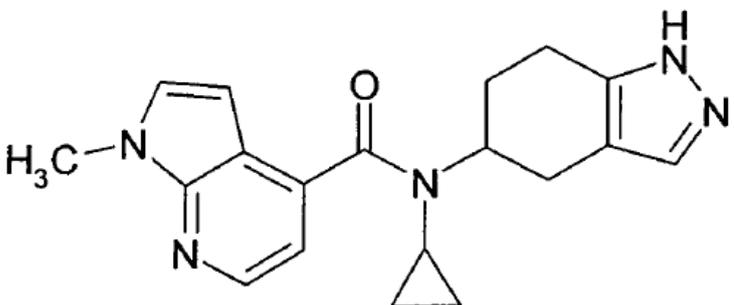
[Tabla 118]

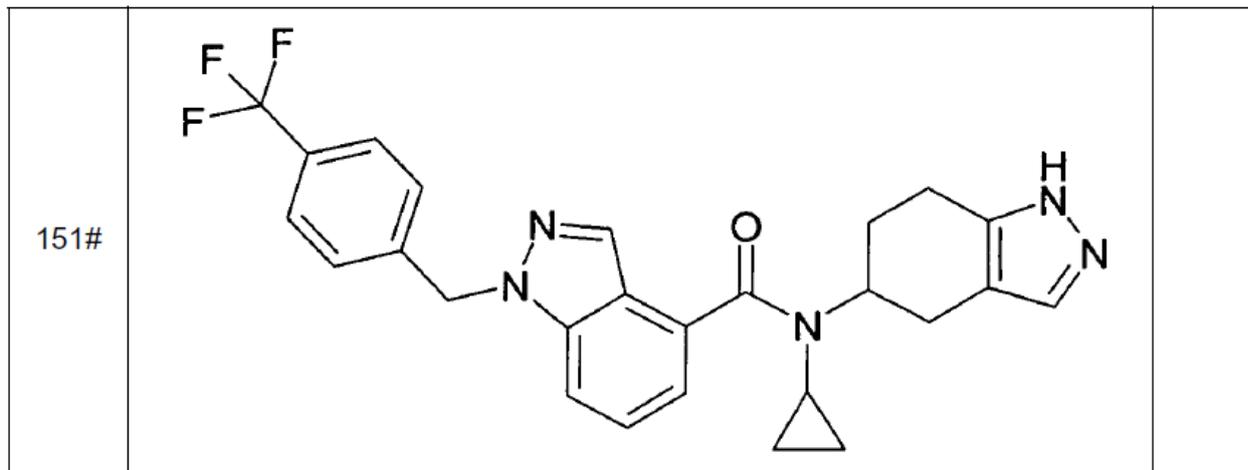
134#	<p>Chemical structure 134# shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-methyl-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	
135#	<p>Chemical structure 135# shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-methyl-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-6-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	
136	<p>Chemical structure 136 shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	
137	<p>Chemical structure 137 shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-methyl-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	
138	<p>Chemical structure 138 shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-(difluoromethyl)-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	
139	<p>Chemical structure 139 shows a central amide linkage. The left side of the amide is a 2-methyl-5-fluoro-1H-indole-3-carbonyl group. The right side is a cyclohexane ring substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group and a cyclopropyl group attached to the nitrogen atom.</p>	

[Tabla 119]

140		
141		
142		
143		
144		
145		

[Tabla 120]

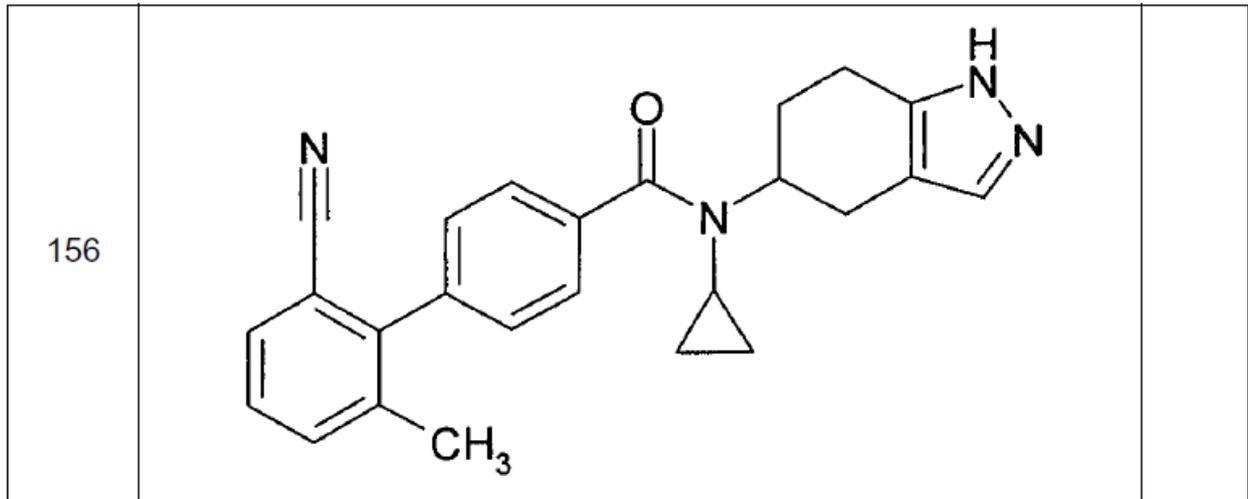
146	 <chem>COCOCN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)CC4=CN=CN=C4</chem>	
147	 <chem>OCCN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)CC4=CN=CN=C4</chem>	
148	 <chem>CCCCN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)CC4=CN=CN=C4</chem>	
149	 <chem>C1CCN(C1)CN2C=NC3=CC=CC=C23C(=O)N(C4CC4)CC5=CN=CN=C5</chem>	
150	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)CC4=CN=CN=C4</chem>	



# Ejemplo de referencia

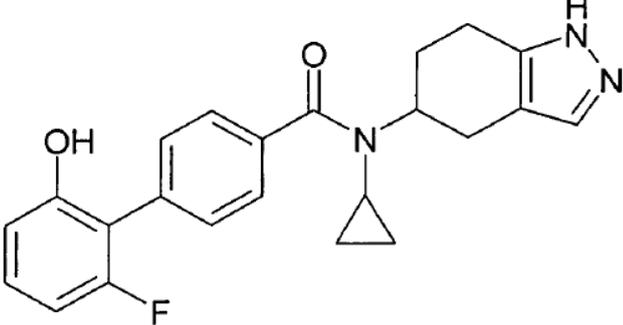
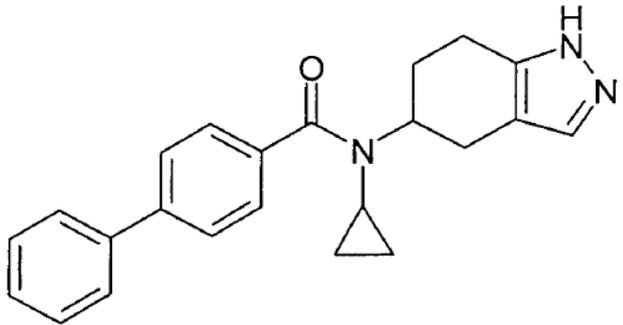
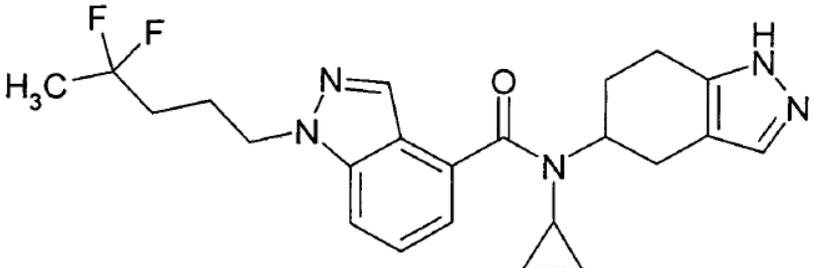
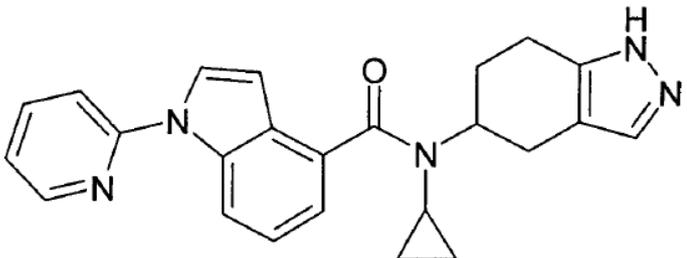
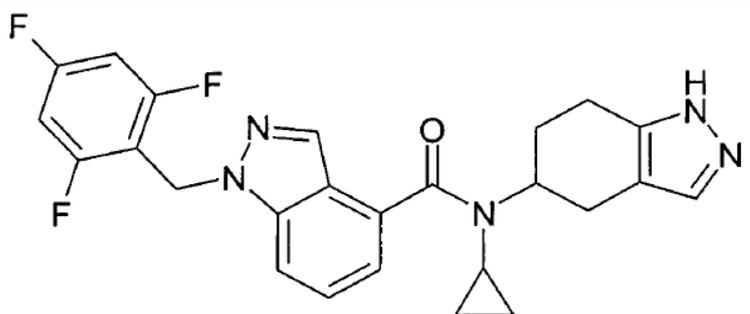
[Tabla 121]

152#	<p>Chemical structure 152# shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with a cyclopentyl group. The benzimidazole ring is connected at position 5 to a carbonyl group (C=O). The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzotriazol[5,4-c]pyridine ring system.</p>	
153	<p>Chemical structure 153 shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with a 2-hydroxypropan-2-yl group (a central carbon bonded to two methyl groups and a hydroxyl group). The benzimidazole ring is connected at position 5 to a carbonyl group (C=O). The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzotriazol[5,4-c]pyridine ring system.</p>	
154#	<p>Chemical structure 154# shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with a 1-hydroxy-1-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)ethan-1-yl group. The benzimidazole ring is connected at position 5 to a carbonyl group (C=O). The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzotriazol[5,4-c]pyridine ring system.</p>	
155	<p>Chemical structure 155 shows a benzimidazole ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group. The benzimidazole ring is connected at position 5 to a carbonyl group (C=O). The nitrogen of this carbonyl group is substituted with a cyclopropyl group and a 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzotriazol[5,4-c]pyridine ring system.</p>	



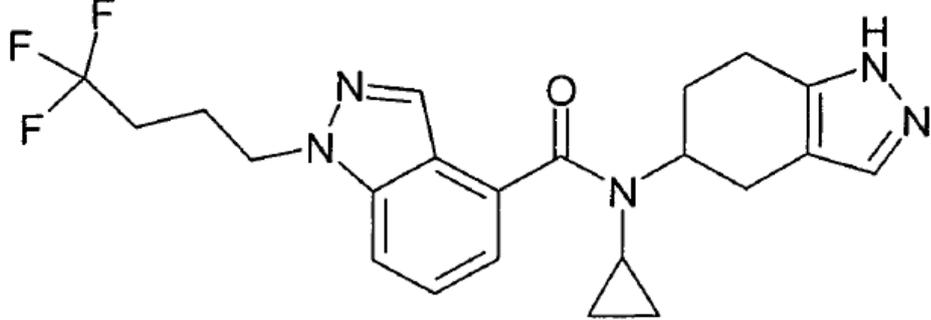
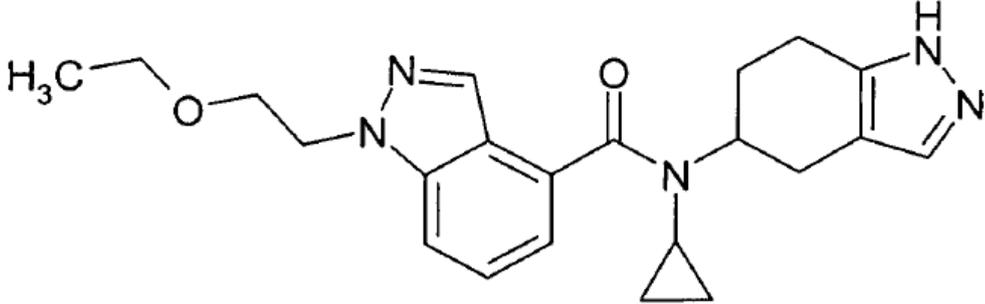
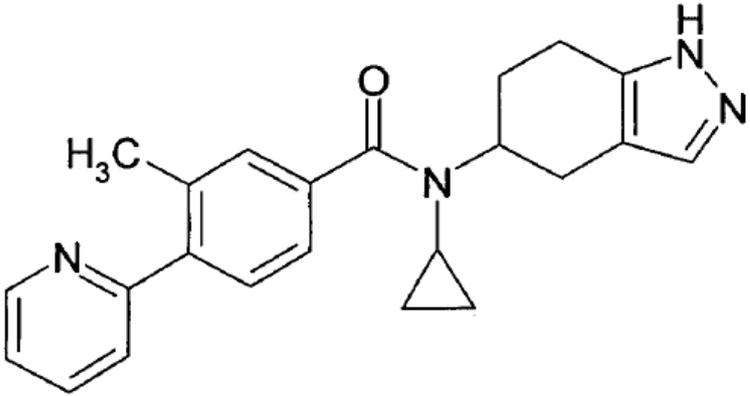
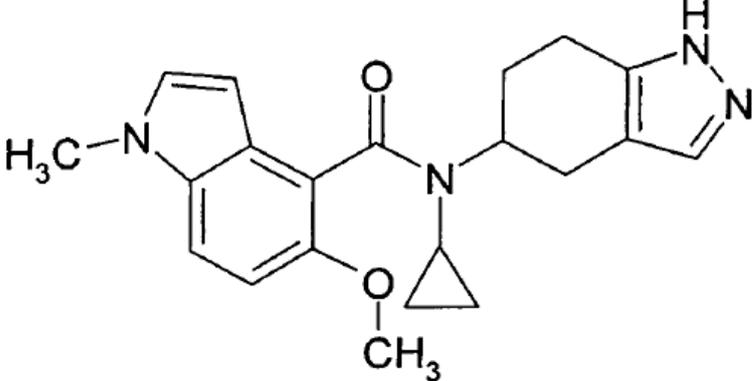
# Ejemplo de referencia

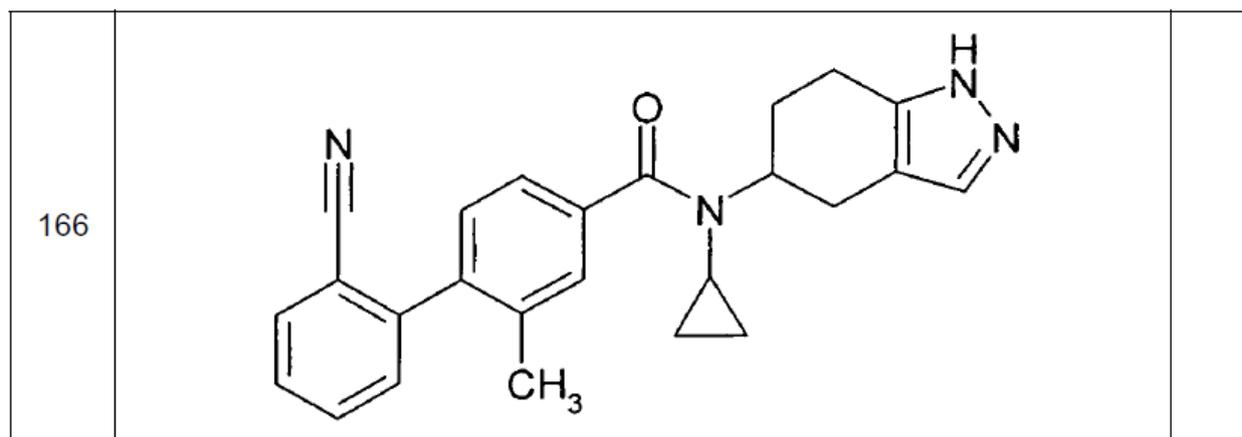
[Tabla 122]

157		
158		
159		
160		
161#		

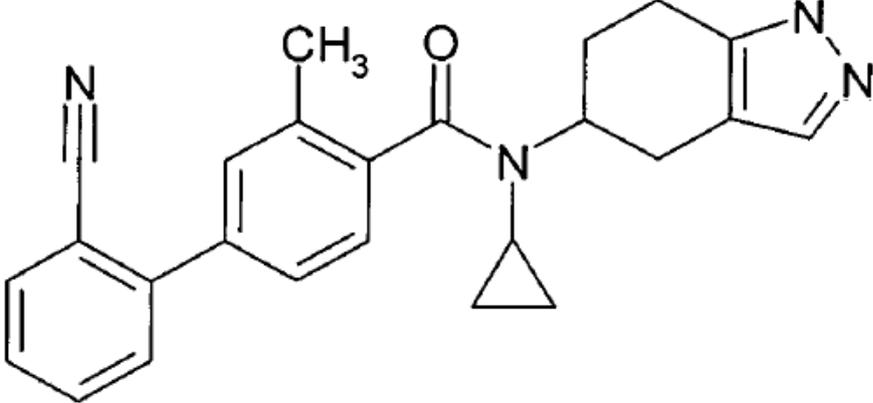
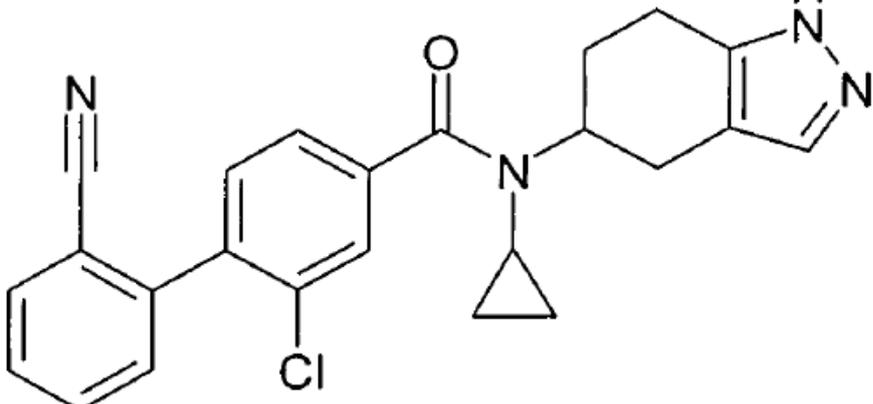
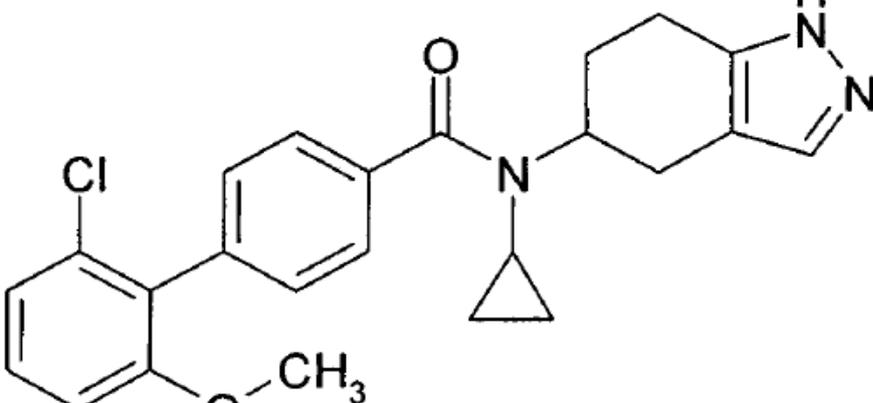
# Ejemplo de referencia

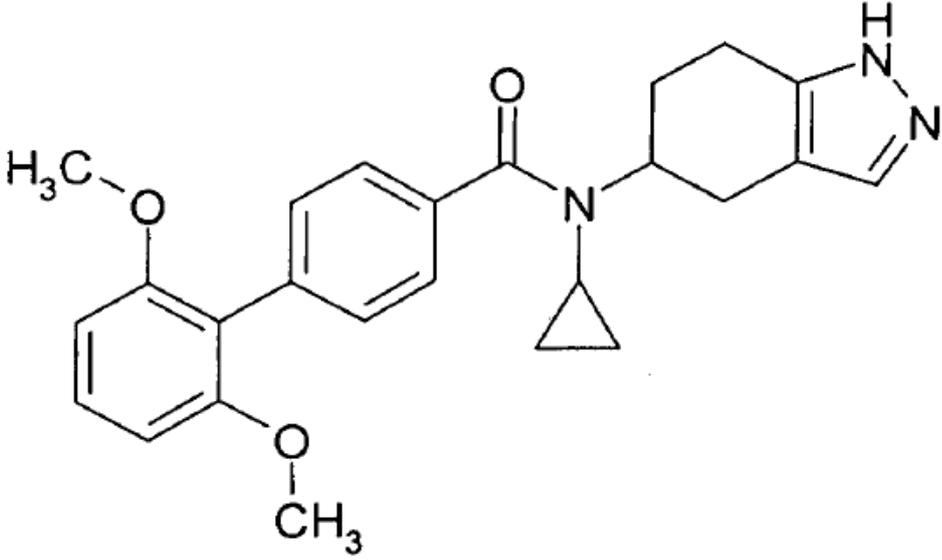
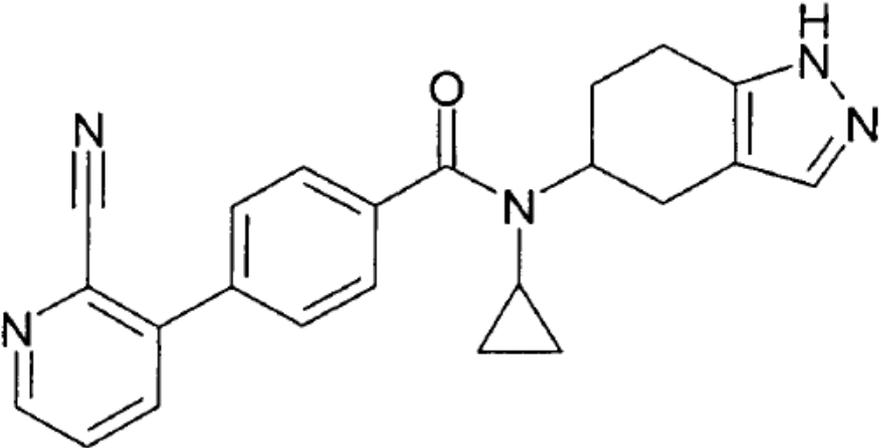
[Tabla 123]

162	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCc3c(C2)c[nH]3C4=CN(C4)CC(F)(F)F</chem>	
163	 <chem>CCOC1CCN(C1)C(=O)N2CCc3c(C2)c[nH]3C4=CN(C4)CC</chem>	
164	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CN(C2)CC3=CC=CC=N3)C(=O)N4C5CCc6c(C5)c[nH]6C4C</chem>	
165	 <chem>COc1c2c(C1=CN(C1)CC2)C(=O)N3C4CCc5c(C4)c[nH]5C3C</chem>	

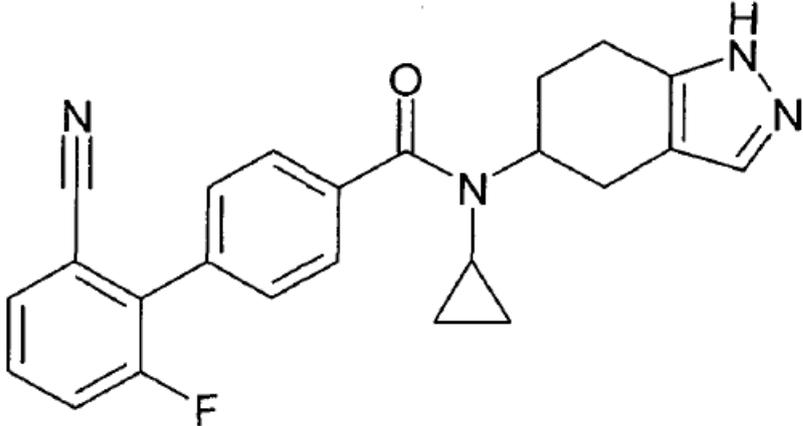
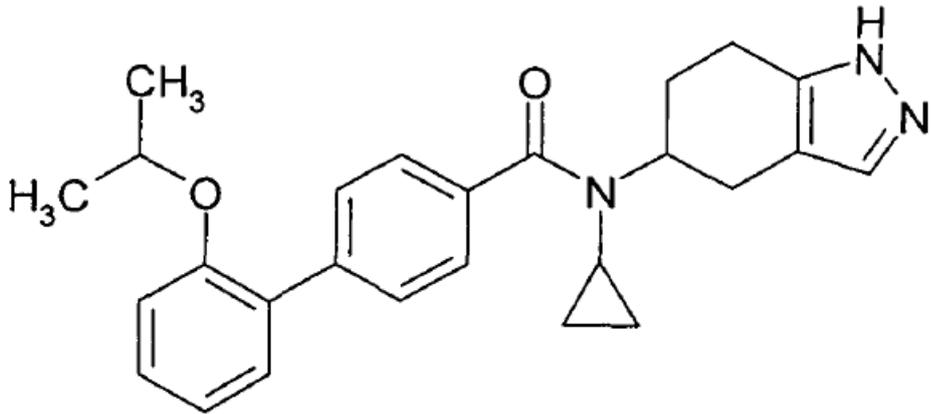


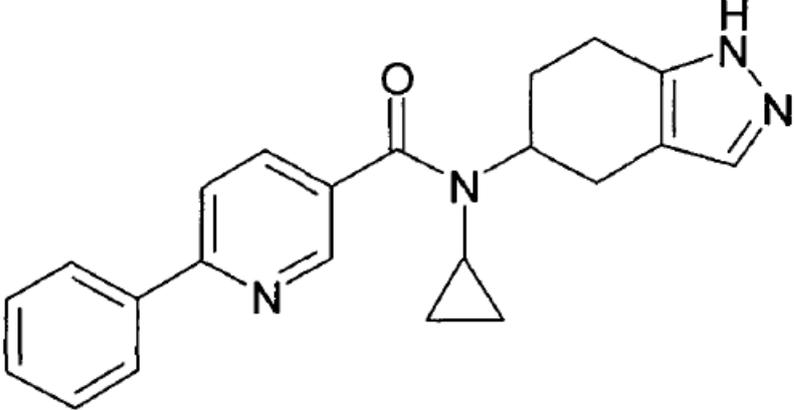
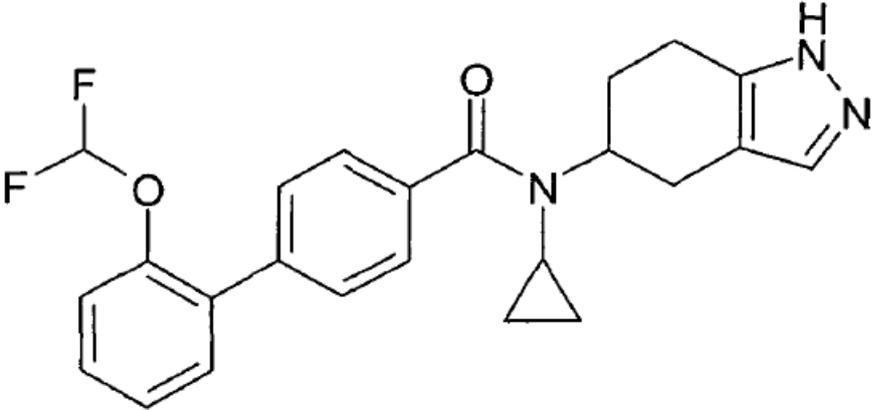
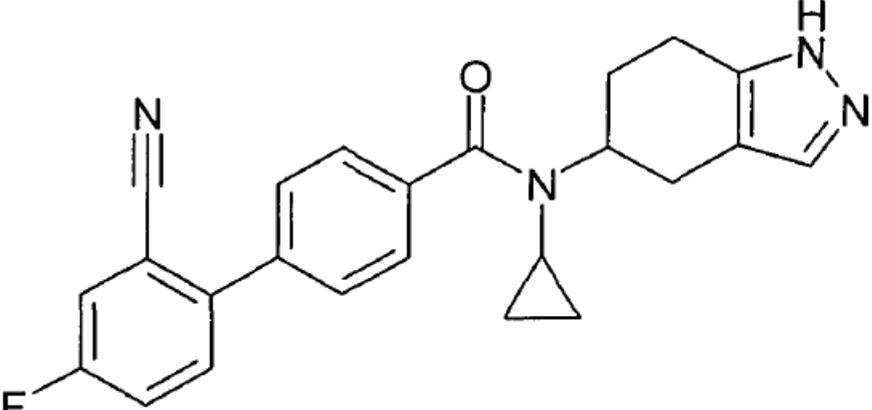
[Tabla 124]

167	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12CN(C3CC3)C(=O)c4ccc(C)c(c4)c5ccccc5C#N</chem>	
168	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12CN(C3CC3)C(=O)c4ccc(Cl)c(c4)c5ccccc5C#N</chem>	
169	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12CN(C3CC3)C(=O)c4ccc(OC)c(Cl)c4c5ccccc5C#N</chem>	

170	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4C5=CN=CN5</chem>	
171	 <chem>C1=CN=CN1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C3CC3)C4CCCCC4C5=CN=C(C#N)N5</chem>	

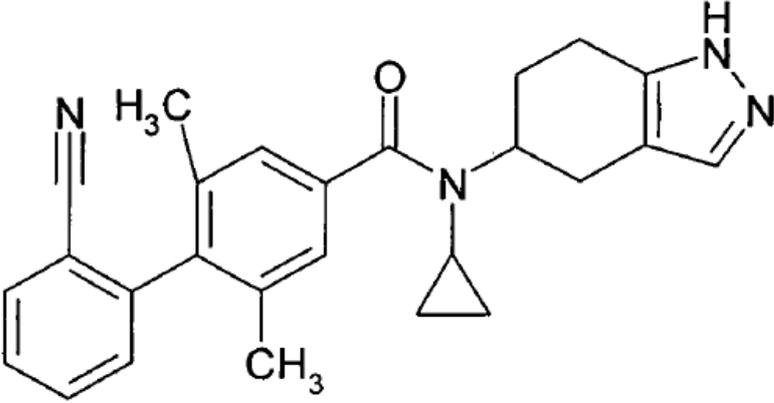
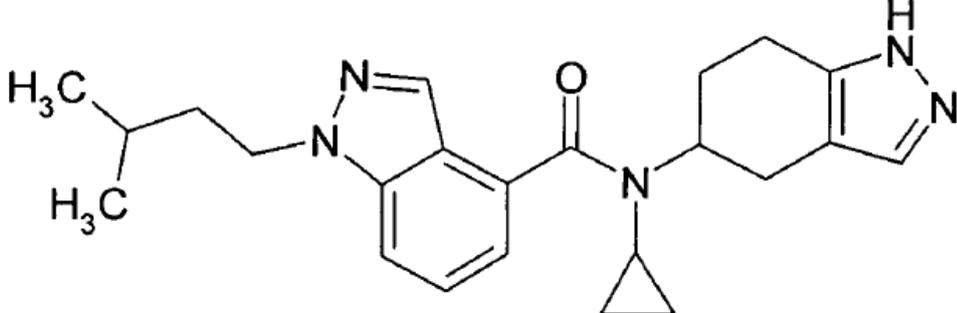
[Tabla 125]

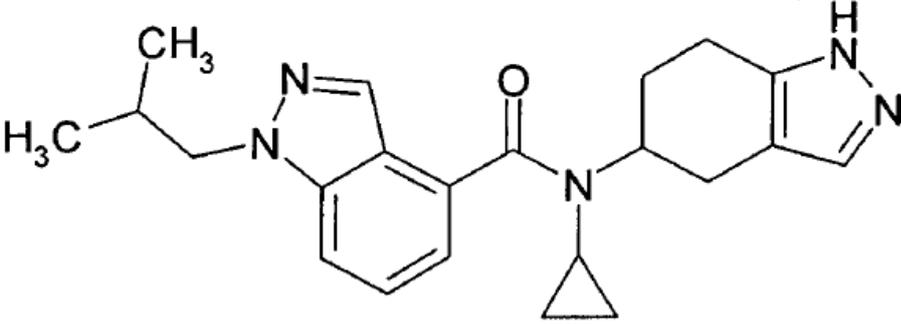
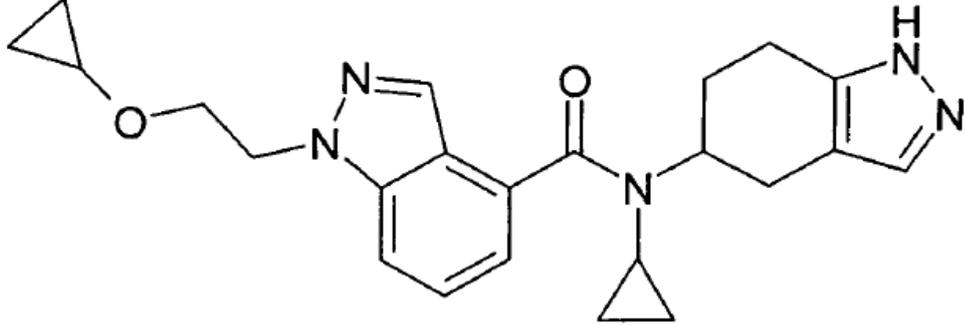
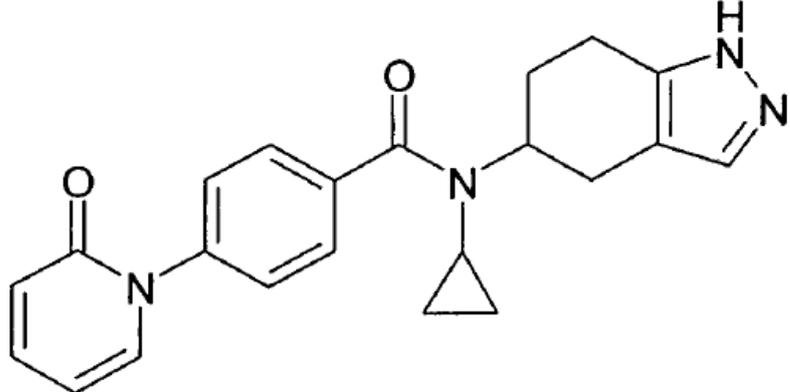
172		
173		

174		
175#		
176		

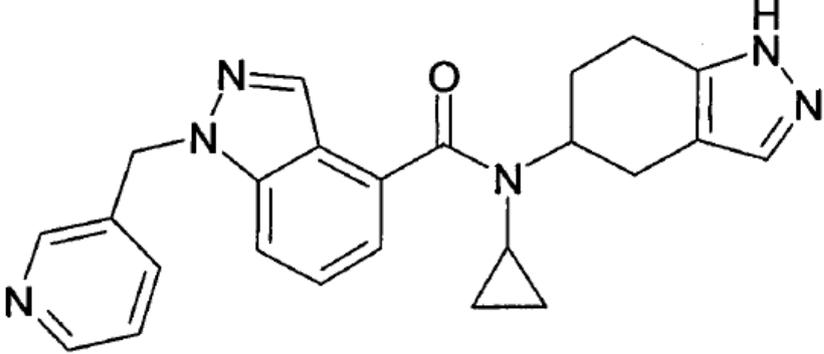
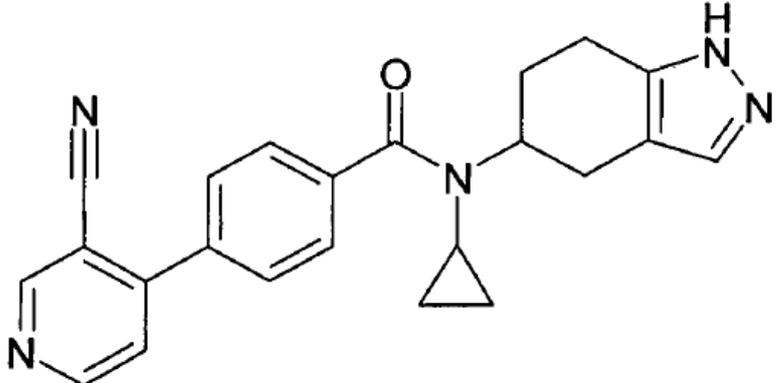
# Ejemplo de referencia

[Tabla 126]

177		
178		

179	 <chem>CC(C)CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC6=CN=CN=C6CC5</chem>	
180#	 <chem>C1CCOC1CCN2C=NC3=CC=CC=C23C(=O)N(C4CC5=CN=CN=C5CC4)C6CC7=CN=CN=C7CC6</chem>	
181	 <chem>O=C1C=CC=CN1c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC4=CN=CN=C4CC3)C5CC6=CN=CN=C6CC5</chem>	

[Tabla 127]

182	 <chem>C1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3=CN4C(=N3)C(=O)N(C4)C5=CC=CC=C5</chem>	
183	 <chem>C1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3=CN4C(=N3)C(=O)N(C4)C5=CC=C(C=C5)C6=CN7C(=N6)C(=O)N(C7)C8=CC=CC=C8</chem>	

184#	<p>Chemical structure 184# shows a central benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is further substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is further substituted with a 4-cyano-phenyl group.</p>	
185	<p>Chemical structure 185 shows a central benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is further substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is further substituted with a 2,2-dimethylpropyl group.</p>	
186	<p>Chemical structure 186 shows a central benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is further substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) which is further substituted with a 2,2-dimethylpropyl group.</p>	

# Ejemplo de referencia

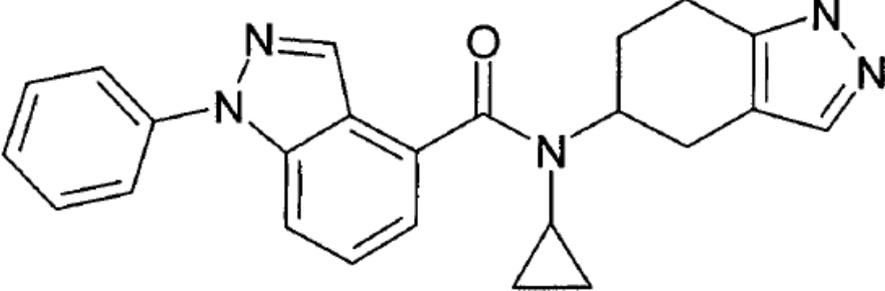
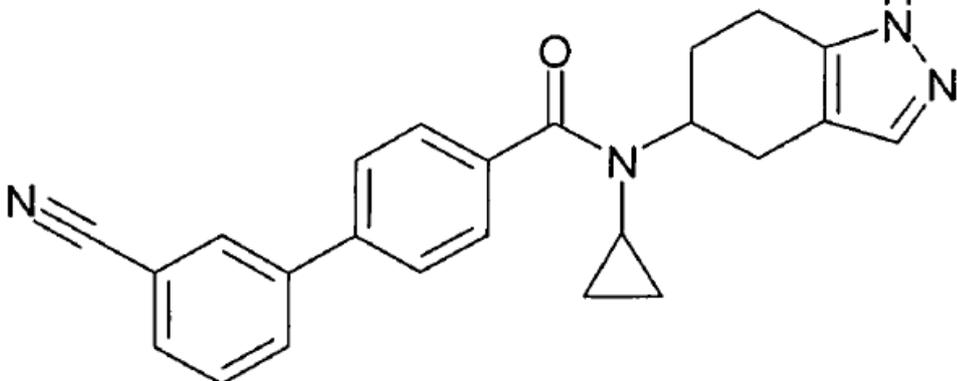
[Tabla 128]

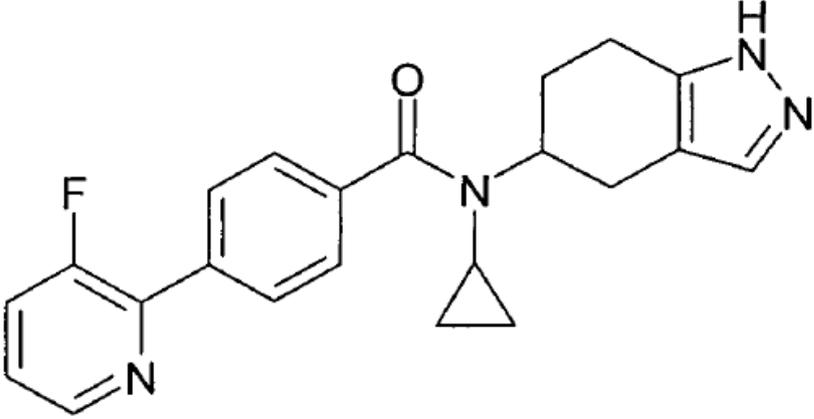
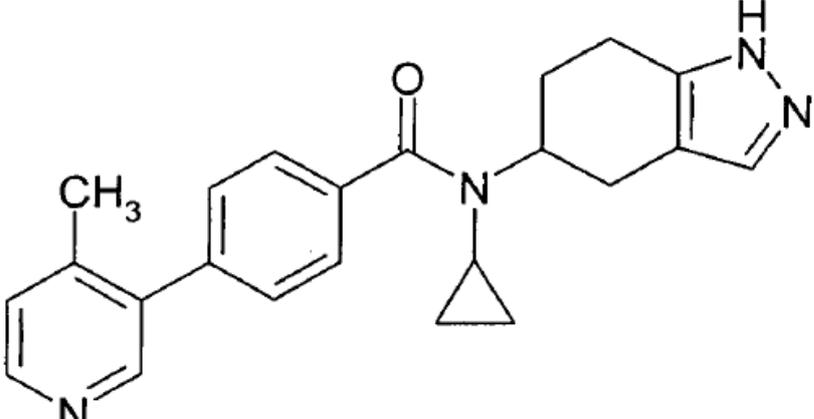
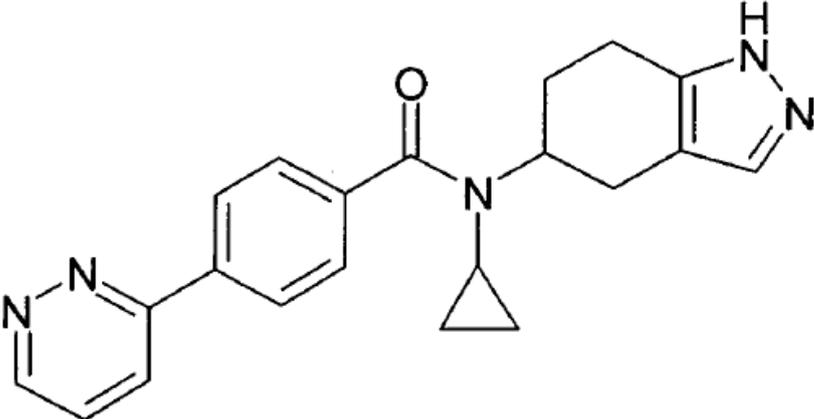
187#	<p>Chemical structure of compound 187#: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a (2-cyano-1-phenylethyl) group and at the 5-position with a (1-cyclopropyl-4-(1H-imidazo[4,5-f]hexahydrobenzimidazol-2-yl)butan-1-yl) carbonyl group.</p>	
188	<p>Chemical structure of compound 188: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a (1-(2-fluoro-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl) group and at the 5-position with a (1-cyclopropyl-4-(1H-imidazo[4,5-f]hexahydrobenzimidazol-2-yl)butan-1-yl) carbonyl group.</p>	Sal: HCl

189#	<p>Chemical structure 189# shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted at the 3-position with a phenyl ring that has a methylsulfonyl group (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at the 1-position.</p>	
190	<p>Chemical structure 190 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a benzene ring that is substituted at the 3-position with a cyano group (-CN) and at the 4-position with a fluorine atom (-F). This benzene ring is further substituted at the 1-position with a phenyl ring.</p>	
191	<p>Chemical structure 191 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a benzene ring that is substituted at the 3-position with a cyano group (-CN) and at the 4-position with a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>). This benzene ring is further substituted at the 1-position with a phenyl ring.</p>	

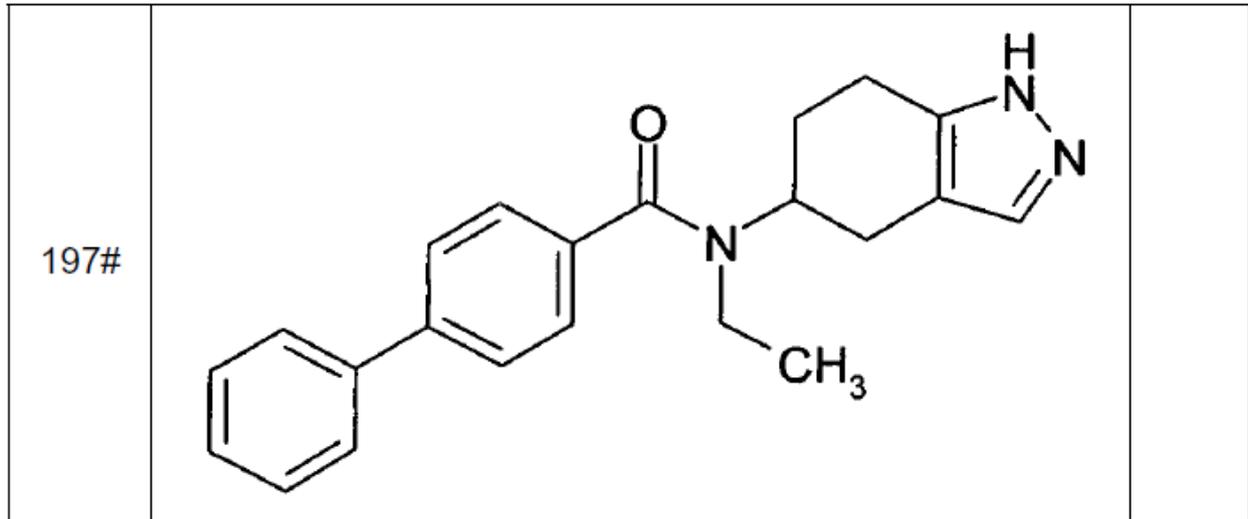
# Ejemplo de referencia

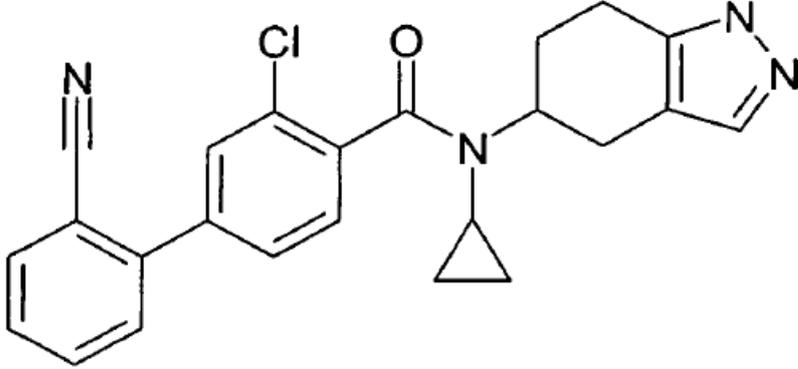
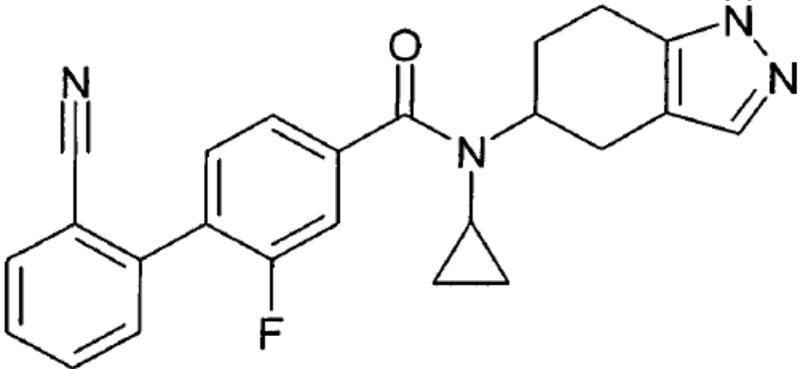
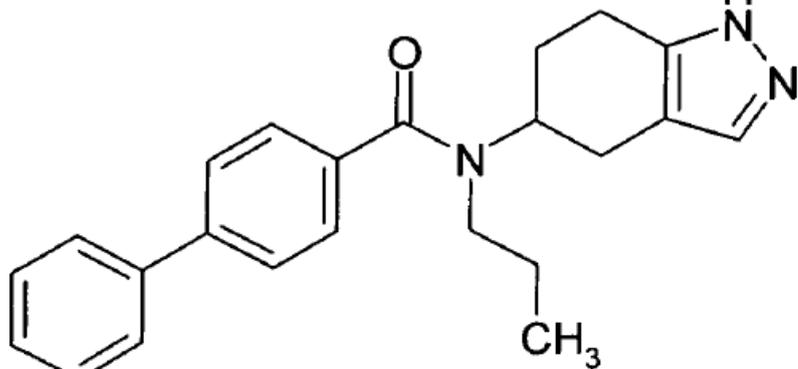
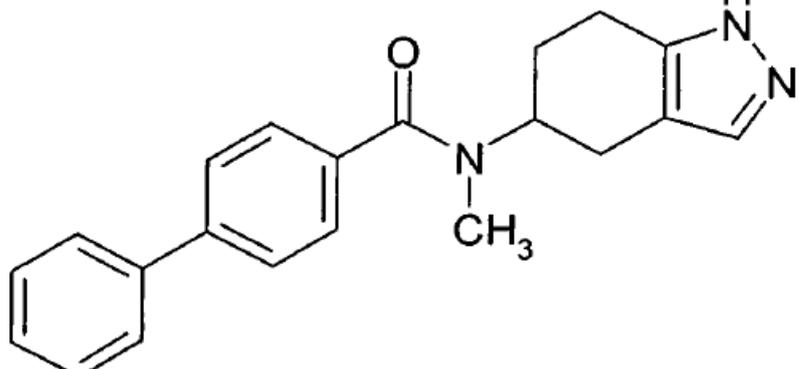
[Tabla 129]

192	 <chem>c1ccc(cc1)n2c3ccccc3n2C(=O)N(C4CC5C=CN=C5C4)C6CC7CC7C6</chem>	
193	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC4C=CN=C4C3)C5CC6CC6C5</chem>	

194	 <chem>C1CN2C(=O)N(C1)C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C5=CC=CC=C5C6=CC=CN=C6F</chem>	
195	 <chem>C1CN2C(=O)N(C1)C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C5=CC=CC=C5C6=CC=CN=C6C</chem>	
196	 <chem>C1CN2C(=O)N(C1)C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6</chem>	

[Tabla 130]

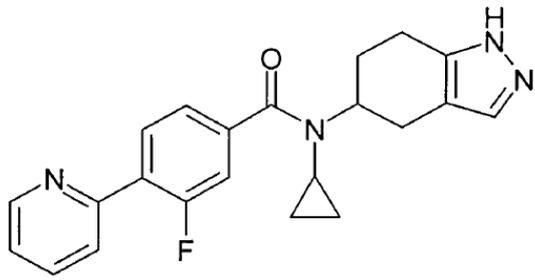
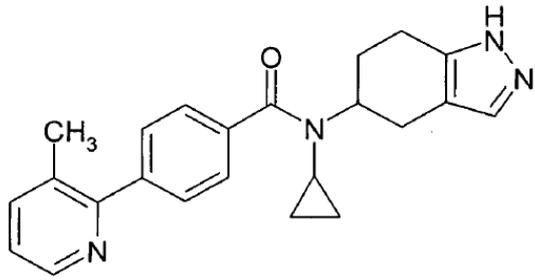
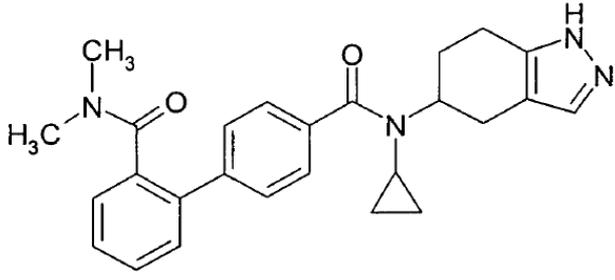
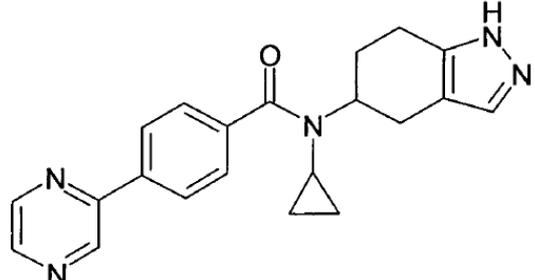
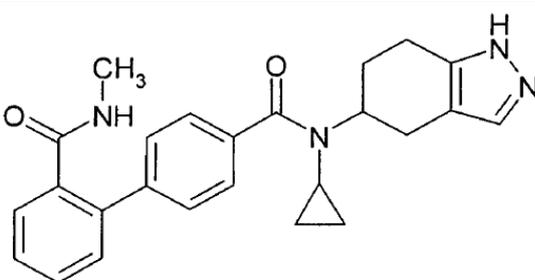


198	 <chem>C1CN2C(=O)N1C2C3CCCCC3C(=O)c4ccc(Cl)cc4C5=CC=CC=C5C#N</chem>	
199	 <chem>C1CN2C(=O)N1C2C3CCCCC3C(=O)c4ccc(F)cc4C5=CC=CC=C5C#N</chem>	
200#	 <chem>CCCC(=O)N1C2C(=O)N1C2C3CCCCC3C4=CC=CC=C4</chem>	
201#	 <chem>CN1C2C(=O)N1C2C3CCCCC3C4=CC=CC=C4</chem>	

# Ejemplo de referencia

[Tabla 131]

5

202		
203		
204#		
205		
206#		

# Ejemplo de referencia

10

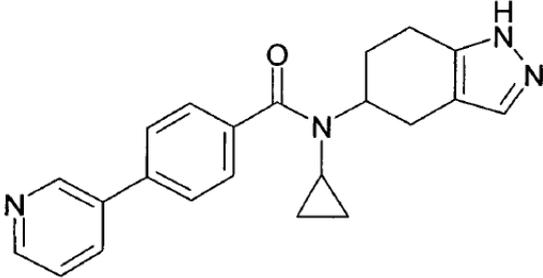
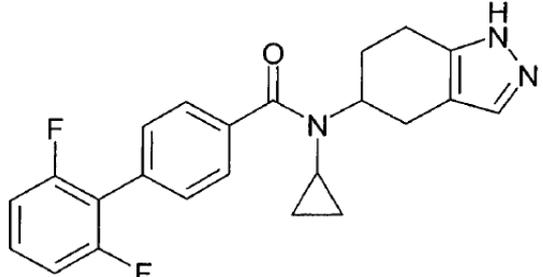
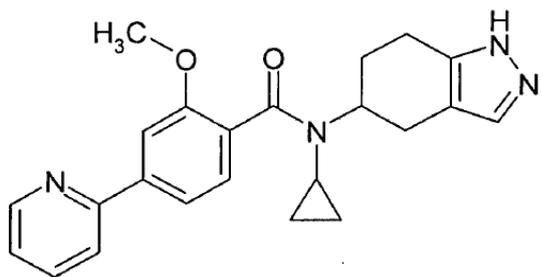
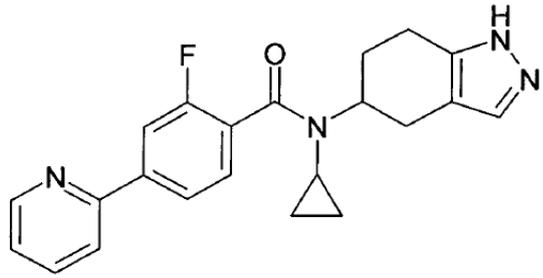
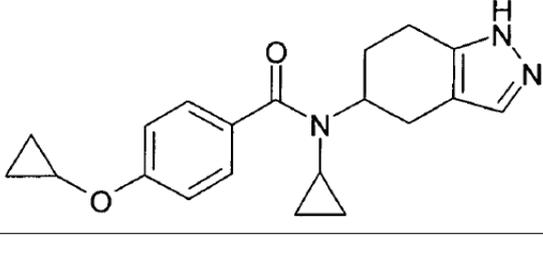
[Tabla 132]

207#	<p>Chemical structure 207# shows a central benzamide group (a benzene ring with an amide group, -C(=O)NH<sub>2</sub>, at the para position) connected at the ortho position to another benzene ring. This second benzene ring is further connected at the para position to a carbonyl group (-C(=O)-). The nitrogen atom of this carbonyl group is bonded to a cyclopropyl ring and a 6-membered ring system fused to a 5-membered imidazole ring.</p>	
208#	<p>Chemical structure 208# shows a central benzamide group (a benzene ring with an amide group, -C(=O)NH<sub>2</sub>, at the para position) connected at the para position to another benzene ring. This second benzene ring is further connected at the para position to a carbonyl group (-C(=O)-). The nitrogen atom of this carbonyl group is bonded to a cyclopropyl ring and a 6-membered ring system fused to a 5-membered imidazole ring.</p>	
209#	<p>Chemical structure 209# shows a central benzamide group (a benzene ring with an amide group, -C(=O)NH<sub>2</sub>, at the para position) connected at the para position to another benzene ring. This second benzene ring is further connected at the para position to a carbonyl group (-C(=O)-). The nitrogen atom of this carbonyl group is bonded to a cyclopropyl ring, a methyl group (-CH<sub>3</sub>), and a 6-membered ring system fused to a 5-membered imidazole ring.</p>	
210#	<p>Chemical structure 210# shows a central benzamide group (a benzene ring with an amide group, -C(=O)NH<sub>2</sub>, at the para position) connected at the ortho position to another benzene ring. This second benzene ring is further connected at the para position to a carbonyl group (-C(=O)-). The nitrogen atom of this carbonyl group is bonded to a cyclopropyl ring and a 6-membered ring system fused to a 5-membered imidazole ring.</p>	Sal: HCl

[Tabla 133]

211#	<p>Chemical structure 211# shows a central amide group (-C(=O)-N-) where the nitrogen is substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The carbonyl carbon is attached to a 4-(4-aminophenyl)phenyl group.</p>	
212	<p>Chemical structure 212 shows a central amide group (-C(=O)-N-) where the nitrogen is substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The carbonyl carbon is attached to a 4-(2-cyano-3-fluorophenyl)pyridin-2-yl group.</p>	
213	<p>Chemical structure 213 shows a central amide group (-C(=O)-N-) where the nitrogen is substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The carbonyl carbon is attached to a 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)phenyl group.</p>	
214	<p>Chemical structure 214 shows a central amide group (-C(=O)-N-) where the nitrogen is substituted with a cyclopropyl ring and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The carbonyl carbon is attached to a 4-(2-cyano-3-fluoro-5-methylphenyl)phenyl group.</p>	

[Tabla 134]

215		
216		
217		
218		
219#		

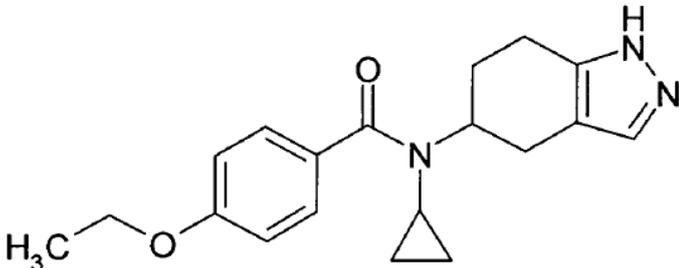
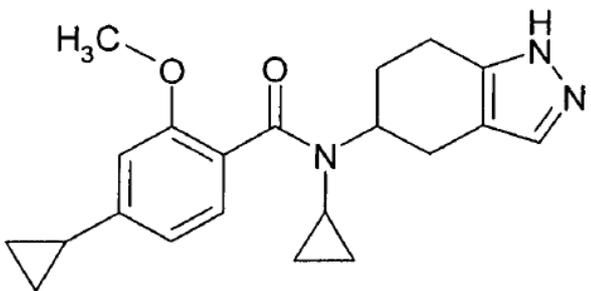
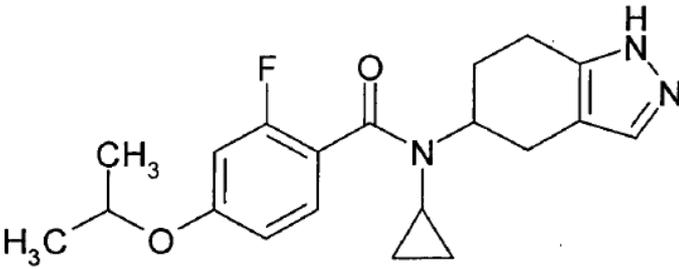
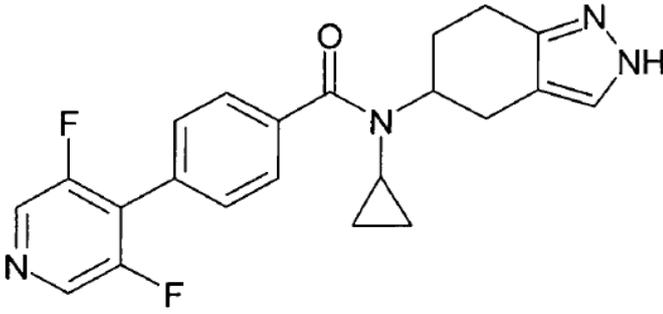
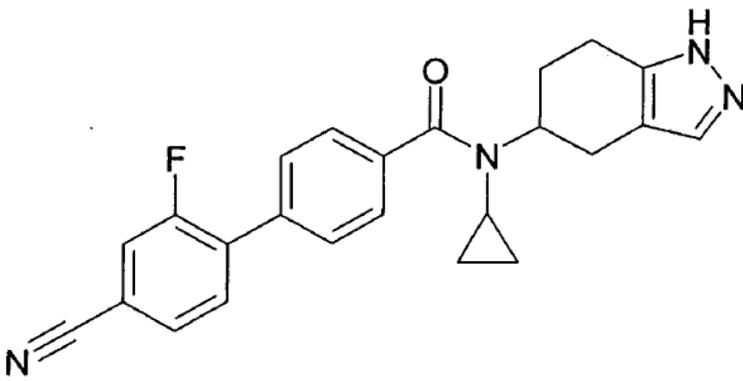
5 # Ejemplo de referencia

[Tabla 135]

220#	<p>Chemical structure 220# shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the para position.</p>
221	<p>Chemical structure 221 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl group at the para position.</p>
222	<p>Chemical structure 222 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl group at the para position.</p>
223	<p>Chemical structure 223 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a 2-cyanothiophen-5-yl group at the para position.</p>
224	<p>Chemical structure 224 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a meta-substituted phenyl ring, which is further substituted with two methoxy groups (-OCH<sub>3</sub>) at the 2 and 4 positions.</p>

5 # Ejemplo de referencia

[Tabla 136]

225	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2CC2)C3CCc4c(C3)ncn4</chem>	
226#	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)N(C2CC2)C3CCc4c(C3)ncn4)CC2</chem>	
227	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2CC2)C3CCc4c(C3)ncn4</chem>	
228	 <chem>Fc1cc(F)nc1-c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCc5c(C4)ncn5</chem>	
229	 <chem>N#Cc1ccc(F)c1-c2ccc(cc2)C(=O)N(C3CC3)C4CCc5c(C4)ncn5</chem>	

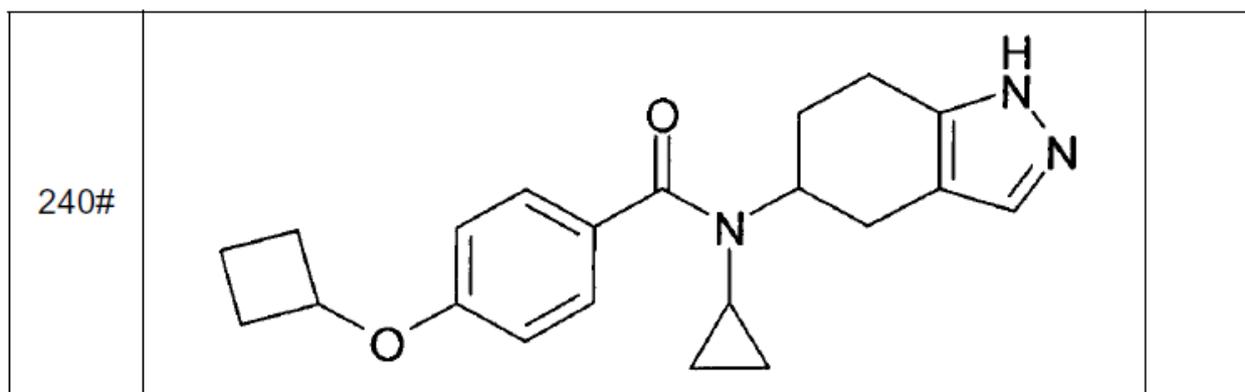
[Tabla 137]

230#	<p>Chemical structure 230# shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-ylmethyl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a cyclopentyl group.</p>
231#	<p>Chemical structure 231# shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-ylmethyl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a (cyclopropylmethyl)oxy group.</p>
232	<p>Chemical structure 232 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-ylmethyl group. The benzamide carbonyl is attached to a meta-substituted phenyl ring, which is further substituted with a 1,1-dimethylethoxy group and a methyl group.</p>
233	<p>Chemical structure 233 shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-ylmethyl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group.</p>
234#	<p>Chemical structure 234# shows a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-ylmethyl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with a tetrahydropyran-2-yloxy group.</p>

5 # Ejemplo de referencia

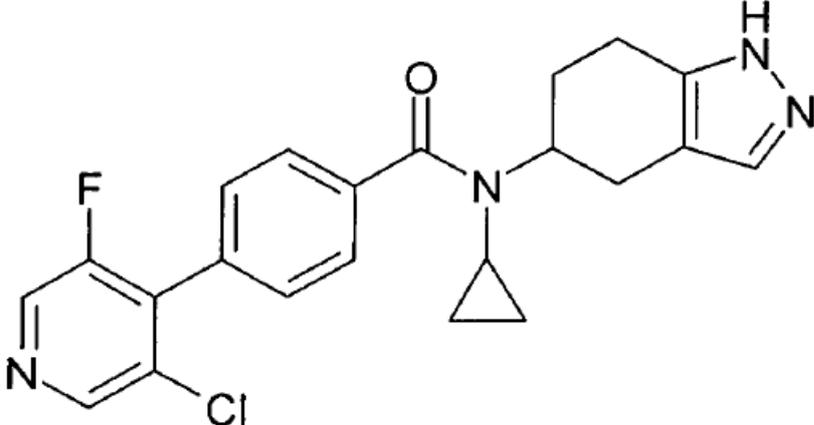
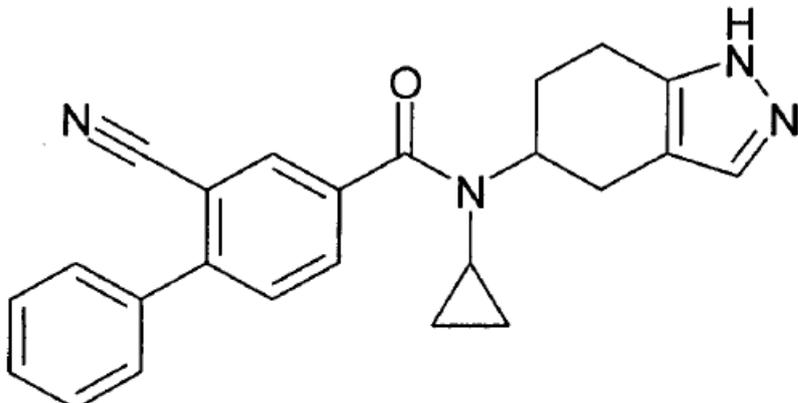
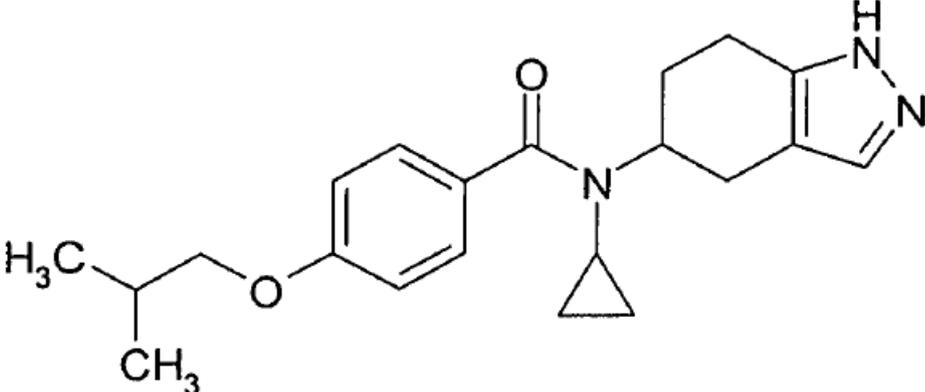
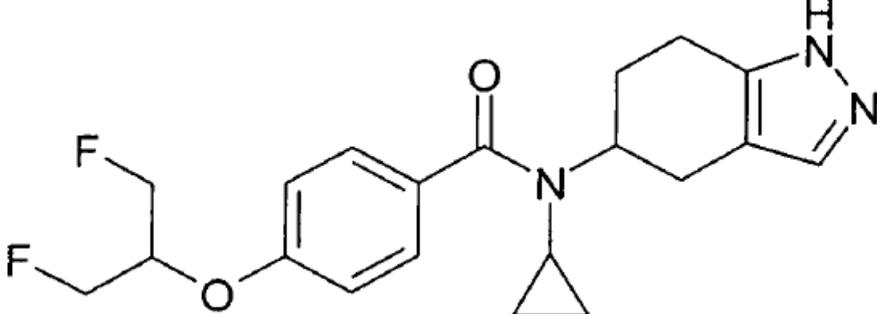
[Tabla 138]

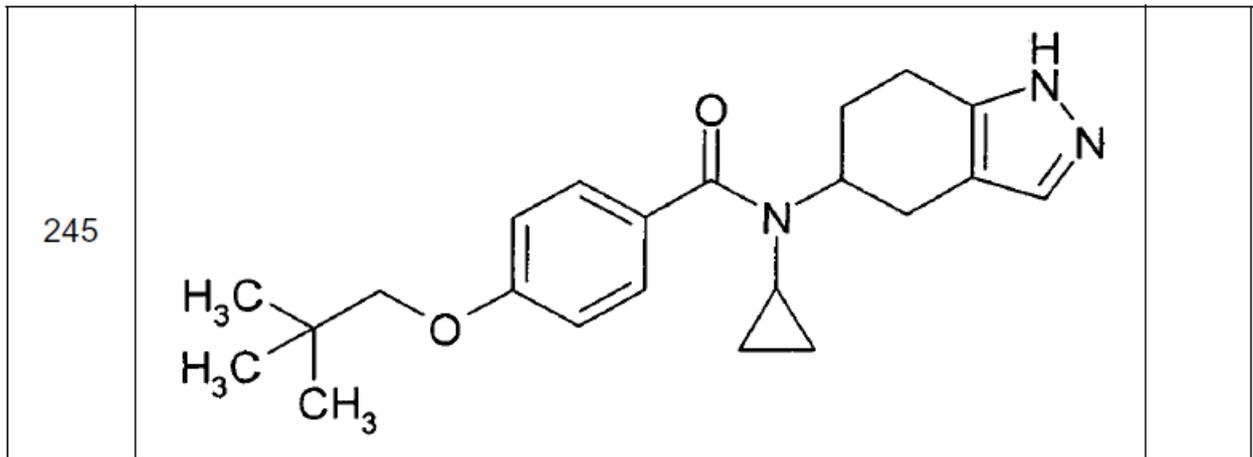
235#	<p>Chemical structure 235# shows a benzimidazole ring system fused to a cyclohexane ring. The nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage to a benzene ring. The benzene ring has a fluorine atom at the 3-position and a cyclopropyl group at the 4-position.</p>	
236	<p>Chemical structure 236 shows a benzimidazole ring system fused to a cyclohexane ring. The nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a 2,6-dichloropyridin-3-yl group.</p>	
237	<p>Chemical structure 237 shows a benzimidazole ring system fused to a cyclohexane ring. The nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a 2-methylpropyl group.</p>	
238	<p>Chemical structure 238 shows a benzimidazole ring system fused to a cyclohexane ring. The nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a tert-butyl ether group.</p>	
239	<p>Chemical structure 239 shows a benzimidazole ring system fused to a cyclohexane ring. The nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a 2-fluoro-1-methoxypropan-2-yl group.</p>	



# Ejemplo de referencia

[Tabla 139]

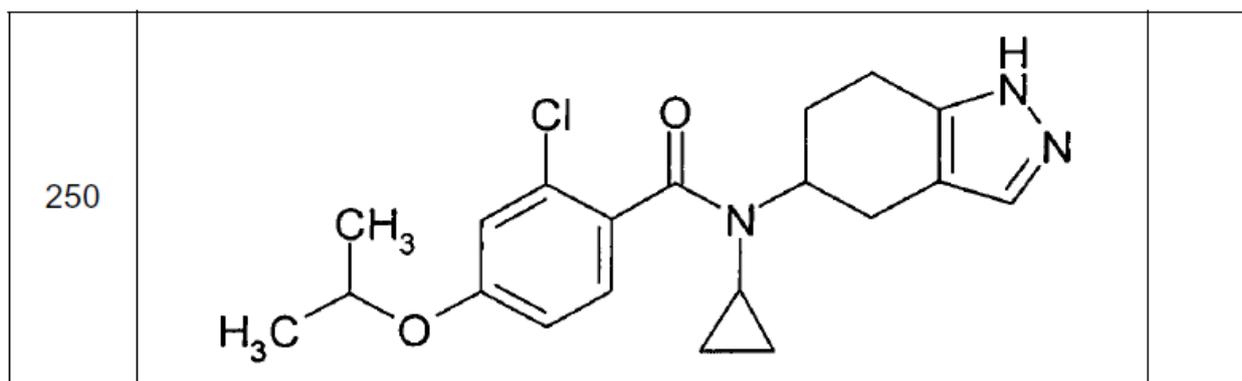
241	 <chem>Clc1cc(F)nc(C1=CC=C(C(=O)N2CC3C=NC=C3CC2)c1)c1</chem>	
242#	 <chem>N#Cc1cc(C(=O)N2CC3C=NC=C3CC2)c(C1=CC=CC=C1)c1</chem>	
243	 <chem>CC(C)COc1ccc(C(=O)N2CC3C=NC=C3CC2)cc1</chem>	
244#	 <chem>FCC(F)Oc1ccc(C(=O)N2CC3C=NC=C3CC2)cc1</chem>	



# Ejemplo de referencia

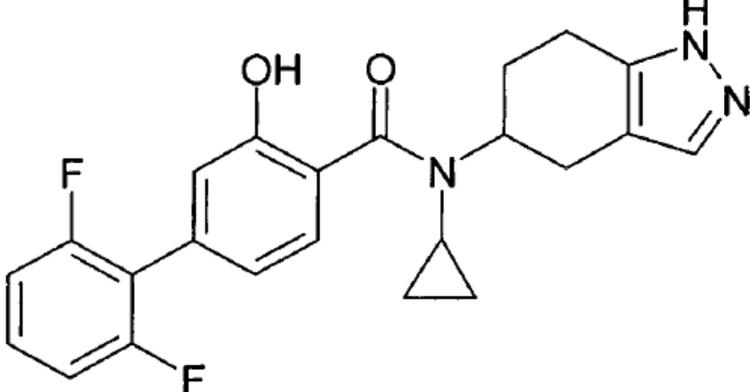
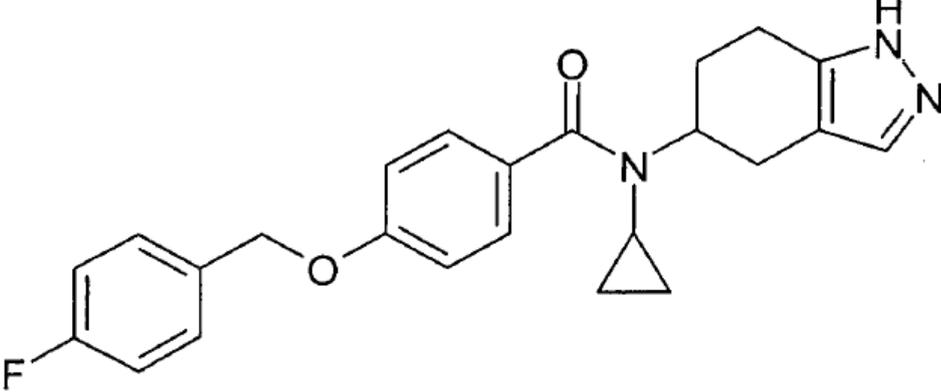
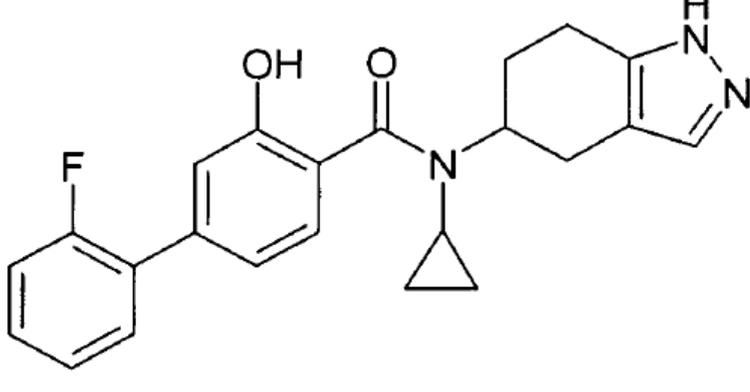
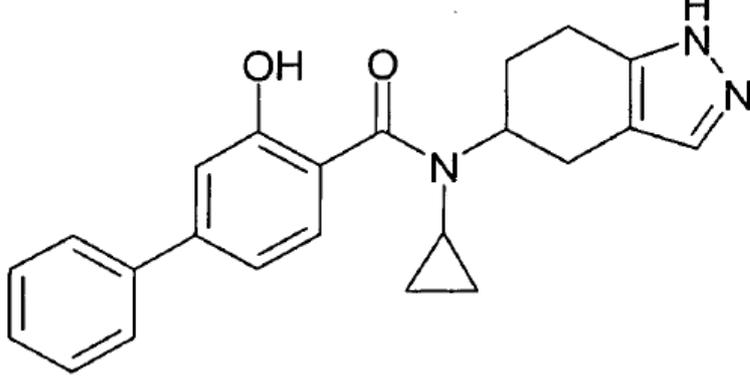
[Tabla 140]

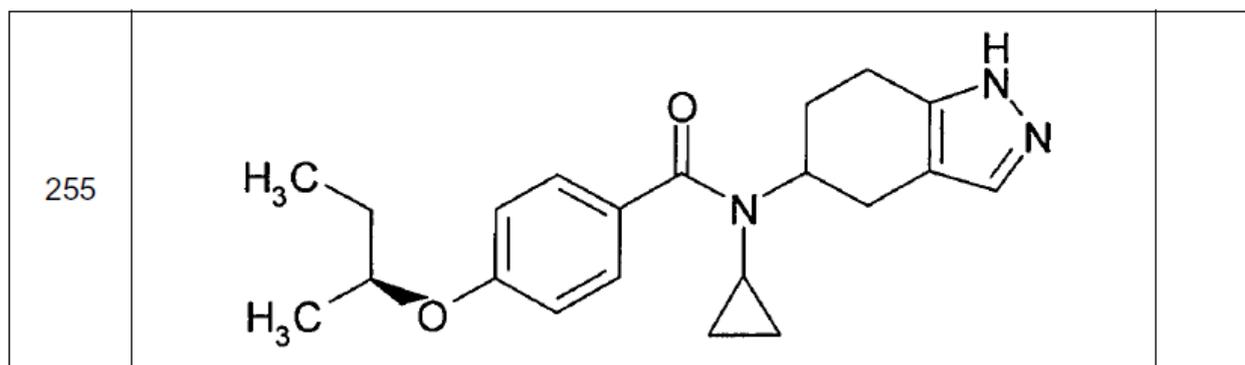
246#	<p>Chemical structure 246# shows a central benzamide core. The amide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide ring is substituted at the para position with a 1,1-dicyclopropylethoxy group.</p>	
247#	<p>Chemical structure 247# shows a central benzamide core. The amide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide ring is substituted at the para position with a (1S)-1-phenylethoxy group, where the methyl group is shown with a dashed bond.</p>	
248#	<p>Chemical structure 248# shows a central benzamide core. The amide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide ring is substituted at the para position with a (1R)-1-phenylethoxy group, where the methyl group is shown with a wedged bond.</p>	
249	<p>Chemical structure 249 shows a central benzamide core. The amide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-5-yl group. The benzamide ring is substituted at the para position with a 1,1-dimethyl-2-methoxyethoxy group.</p>	



# Ejemplo de referencia

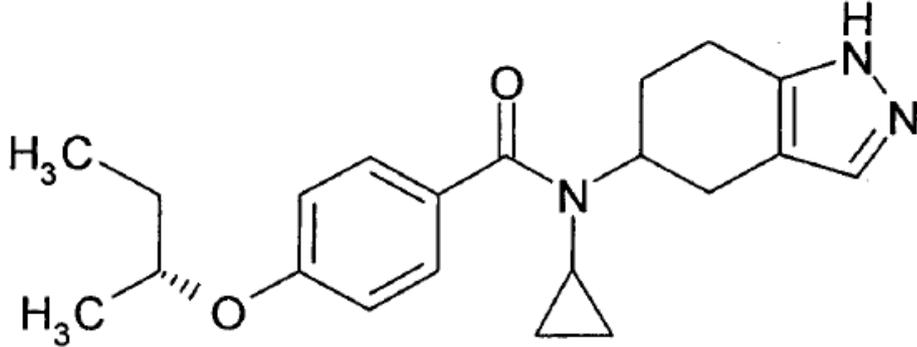
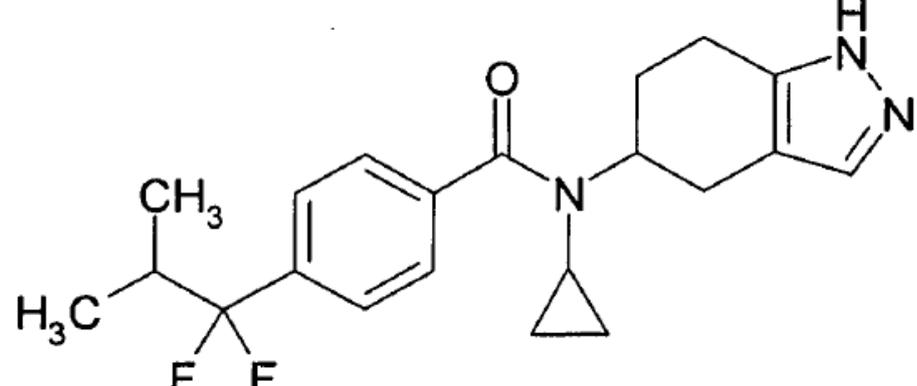
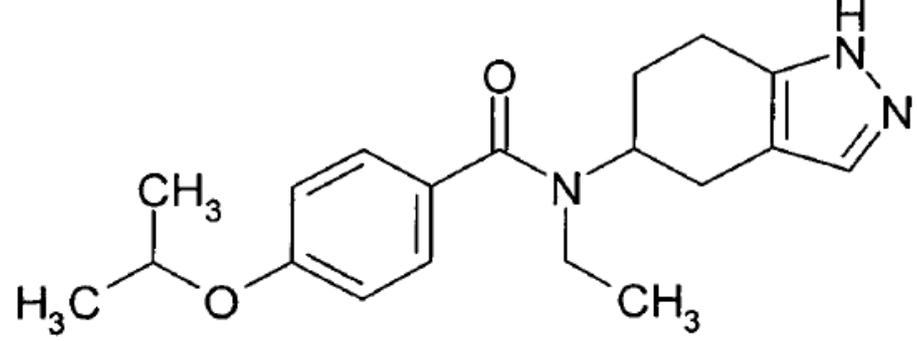
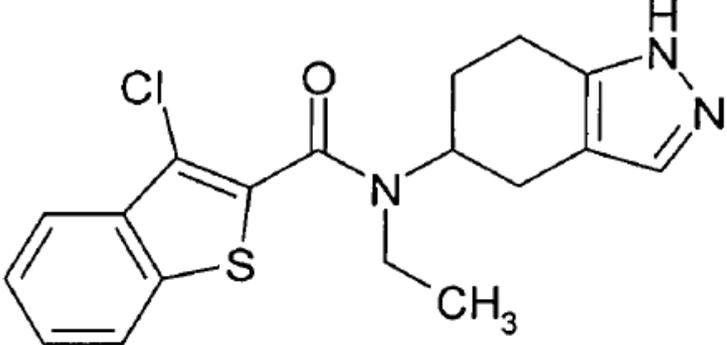
[Tabla 141]

251	 <chem>O=C(N(C1CCN=C1)C2CC3)C(=O)c4c(O)cc(F)c(F)c4-c5cc(F)c(F)cc5</chem>	
252#	 <chem>O=C(N(C1CCN=C1)C2CC3)C(=O)c4ccc(OCC5=CC=C(F)C=C5)cc4</chem>	
253	 <chem>O=C(N(C1CCN=C1)C2CC3)C(=O)c4c(O)cc(F)c(c4)c5ccccc5</chem>	
254	 <chem>O=C(N(C1CCN=C1)C2CC3)C(=O)c4ccc(O)cc4-c5ccccc5</chem>	



# Ejemplo de referencia

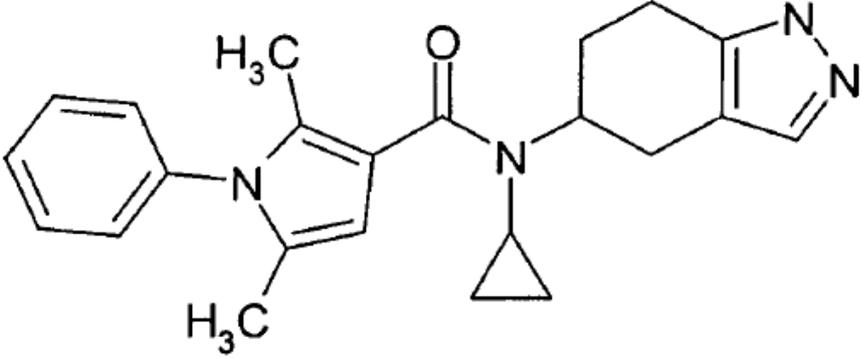
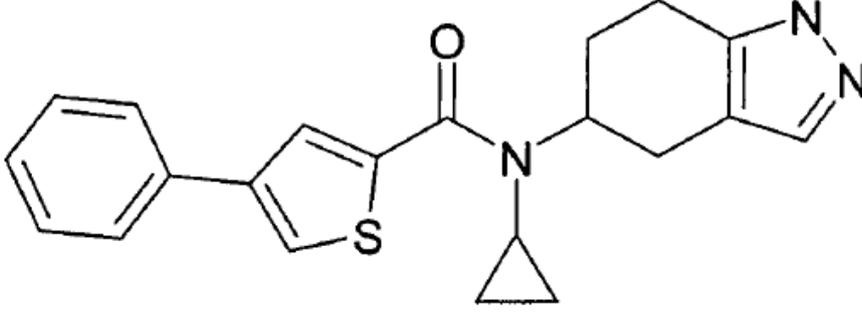
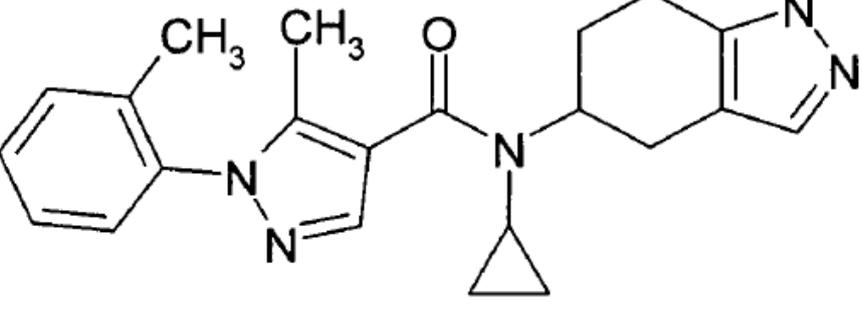
[Tabla 142]

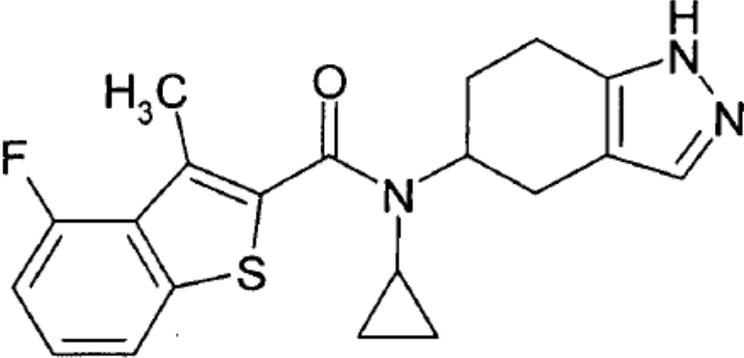
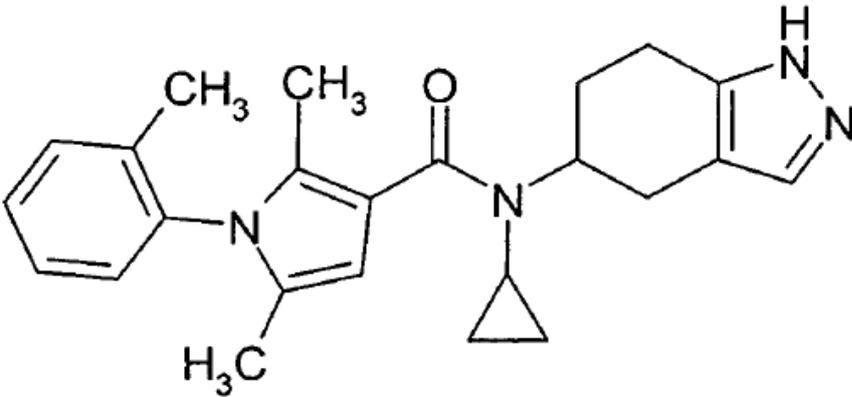
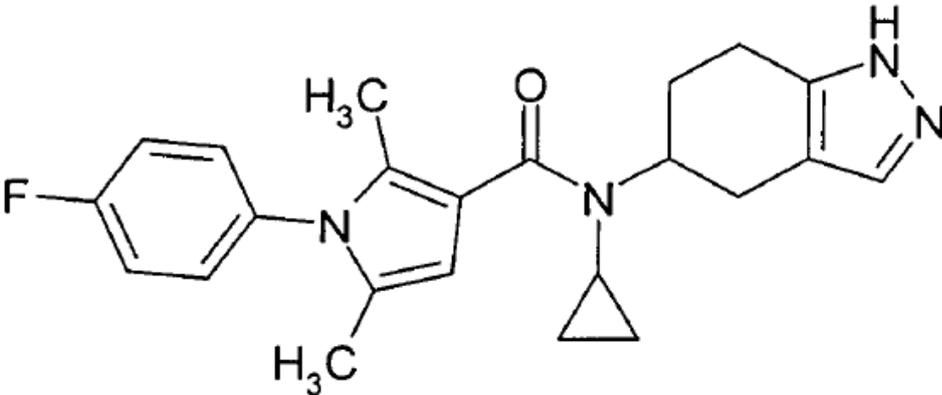
256	 <chem>CC(C)C(Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3c(N2)ncn3)C4CC4</chem>	
257	 <chem>CC(C)(F)Fc1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3c(N2)ncn3</chem>	
258#	 <chem>CCOC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3c(N2)ncn3</chem>	
259#	 <chem>CCN(C)C(=O)c1c(Cl)c2ccccc2s1</chem>	

260#	<p>Chemical structure of compound 260#: A benzimidazole ring system is connected via its 2-position to a carbonyl group. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a phenyl ring. The nitrogen of the carbonyl group is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]hexahydroindole ring system.</p>	
261#	<p>Chemical structure of compound 261#: A benzothiazole ring system is connected via its 4-position to a carbonyl group. The sulfur atom of the benzothiazole is substituted with a methyl group (H<sub>3</sub>C). The nitrogen of the carbonyl group is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]hexahydroindole ring system.</p>	

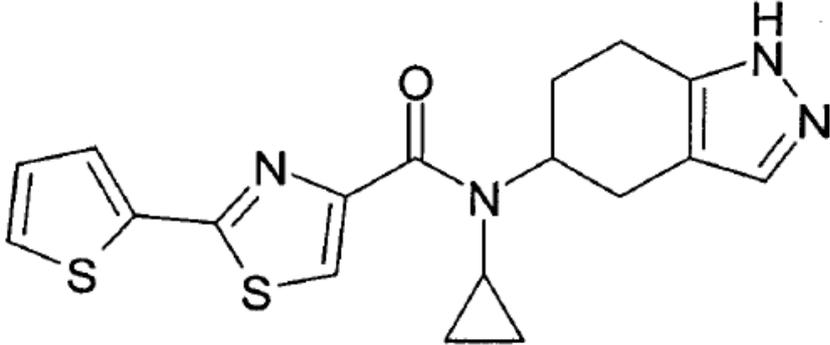
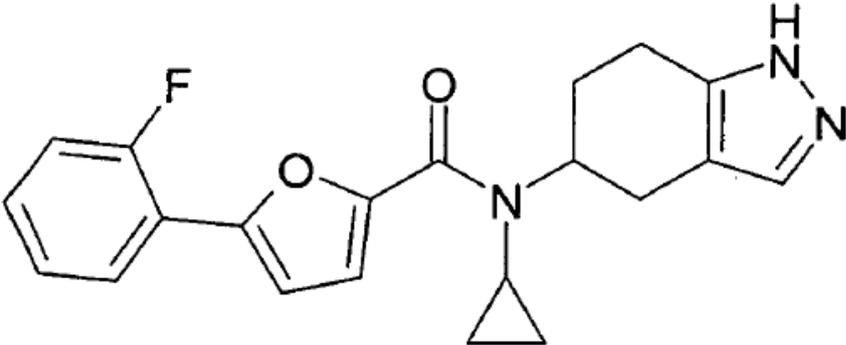
# Ejemplo de referencia

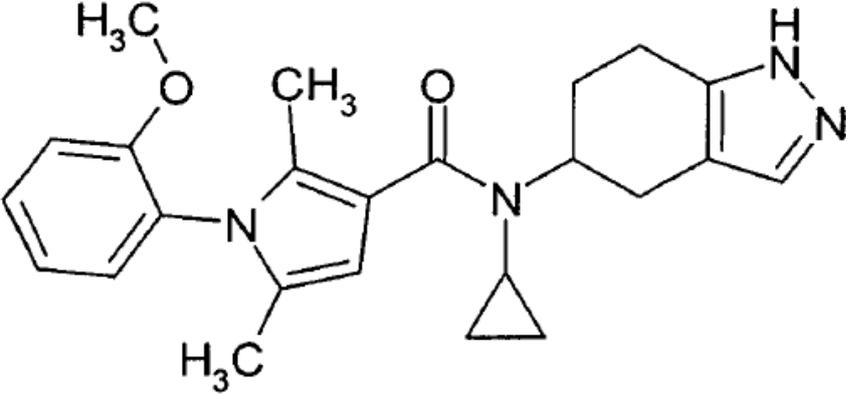
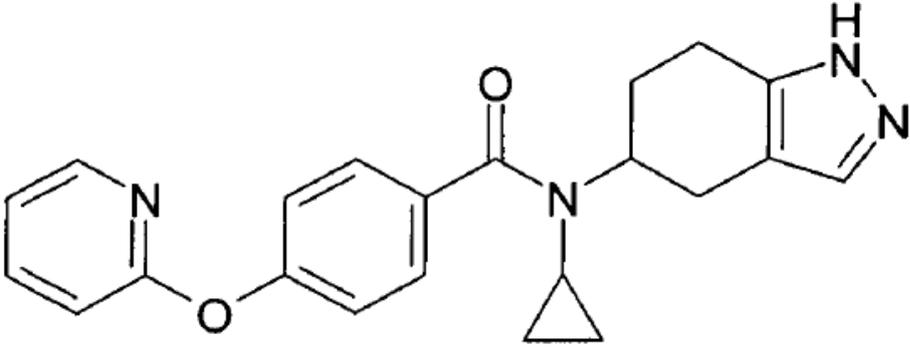
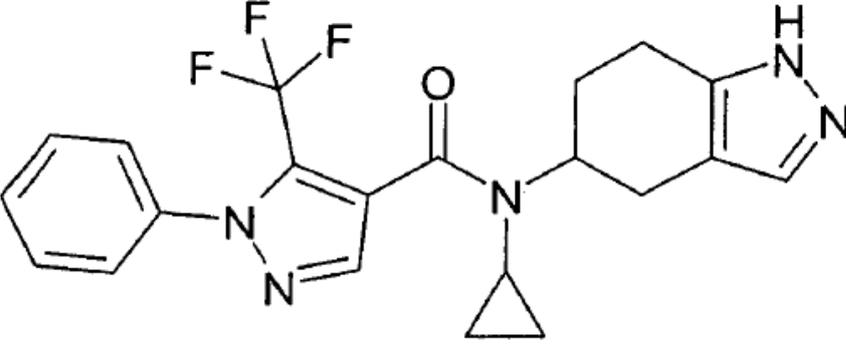
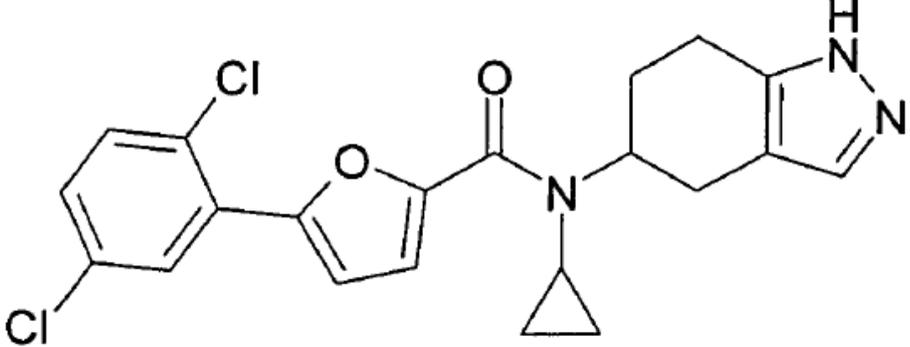
[Tabla 143]

262	 <chem>Cc1c(C)c(C(=O)N2CCCCC2c3c[nH]n3)c4c(C)ccccc4</chem>	
263	 <chem>C1=CN2C=CC=C2N1C3CCCCC3N(C3)C(=O)C4=CC=C(C=C4)S5</chem>	
264	 <chem>Cc1c(C)c(C(=O)N2CCCCC2c3c[nH]n3)c4c(C)ccccc4</chem>	

266	 <chem>Cc1c(F)c2ccccc2s1C(=O)N(C3CC3)C4CC5C(C4)N=CN5</chem>	
266	 <chem>Cc1c(C)c(C)c2c1n(c2)C3=CC=CC=C3C(=O)N(C4CC4)C5CC6C(C5)N=CN6</chem>	
267	 <chem>Cc1c(C)c2c1n(c2)C3=CC=C(C=C3)F.C(=O)N(C4CC4)C5CC6C(C5)N=CN6</chem>	

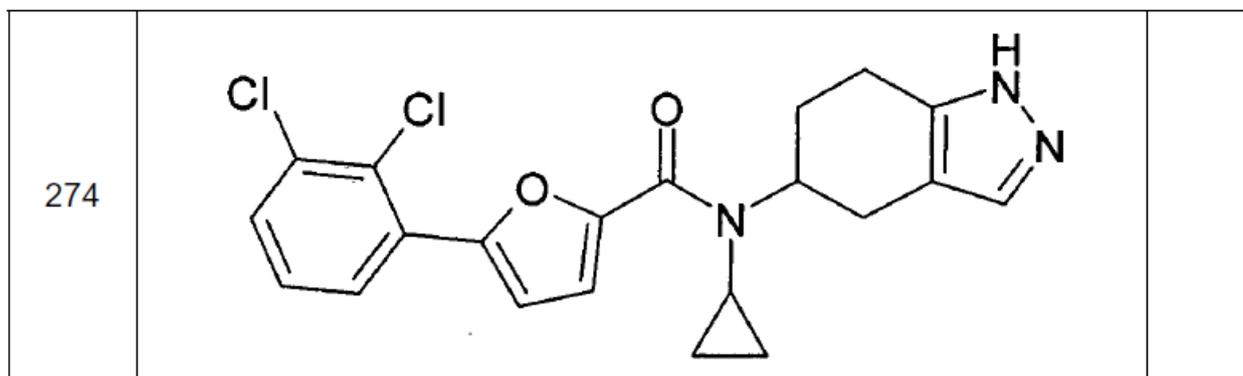
[Tabla 144]

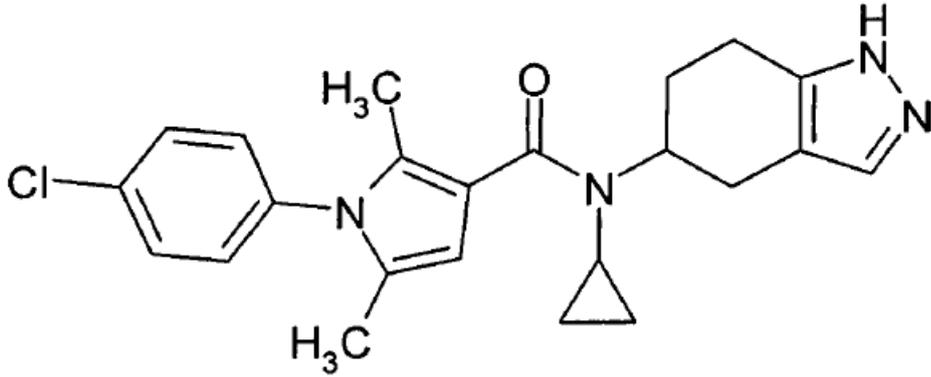
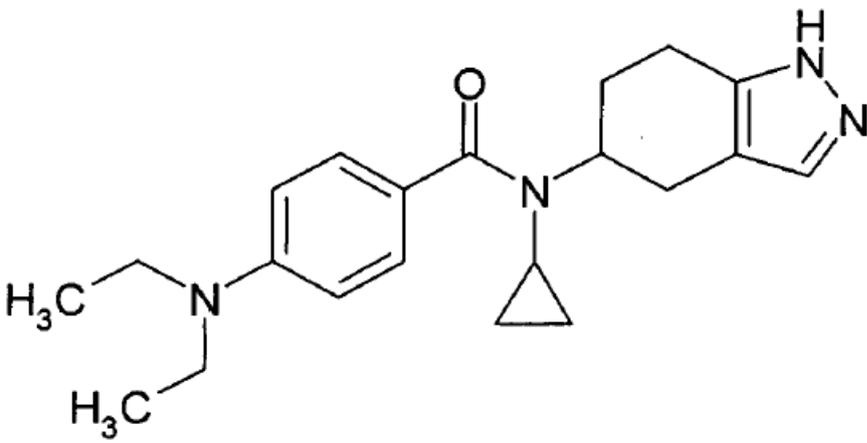
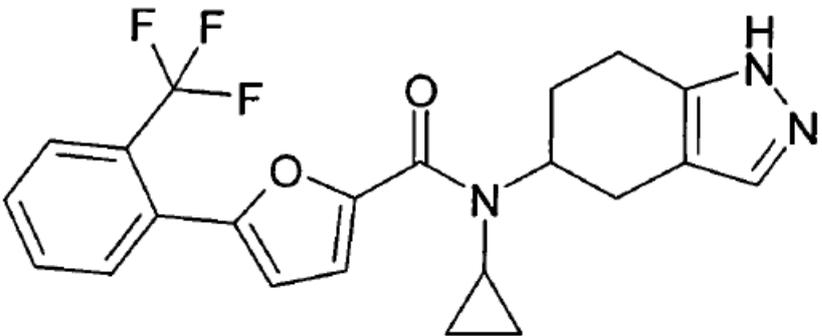
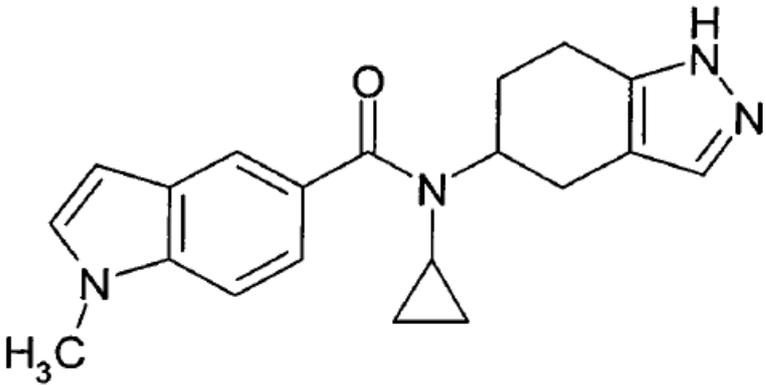
268	 <chem>C1CN2C(=O)N(C1)C3=CC=CSC3</chem>	
269	 <chem>C1CN2C(=O)N(C1)C3=CC=C(C=C3)F</chem>	

270	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=C(C)C(=C2)C(=O)N3C4CCCCC4C5=CN=CN=C53C6CC7C=CC=C7N6</chem>	
271#	 <chem>C1=CC=CC=C1N2C=CC(=C2)C(=O)N3C4CCCCC4C5=CN=CN=C53OC6=CC=CC=C6N7C=CC=CC=C7</chem>	
272	 <chem>C1=CC=CC=C1N2C=C(C(F)(F)F)C(=C2)C(=O)N3C4CCCCC4C5=CN=CN=C53C6CC7C=CC=C7N6</chem>	
273	 <chem>ClC1=CC=C(Cl)C=C1C2=CC=CC=C2O3C=CC=C3C(=O)N4C5CCCCC5C6=CN=CN=C64C7CC8C=CC=C8N7</chem>	

# Ejemplo de referencia

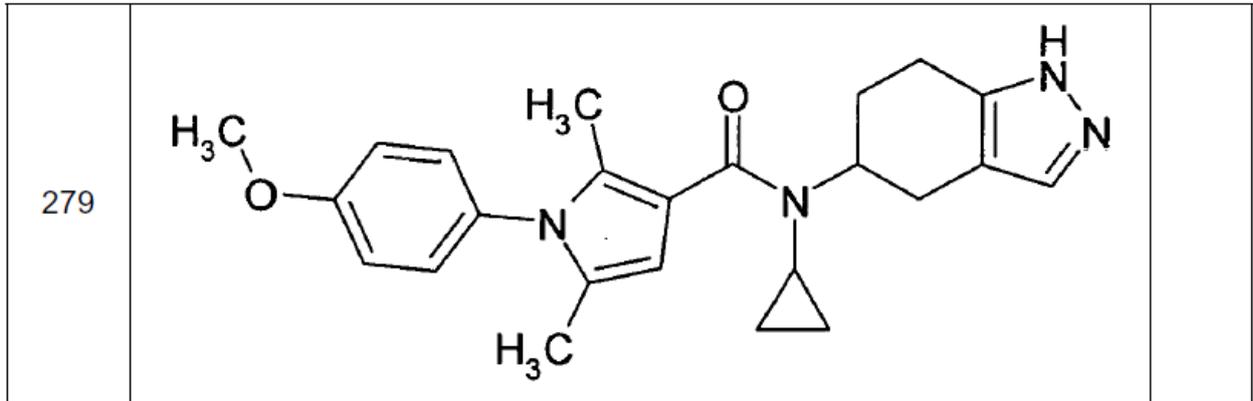
[Tabla 145]

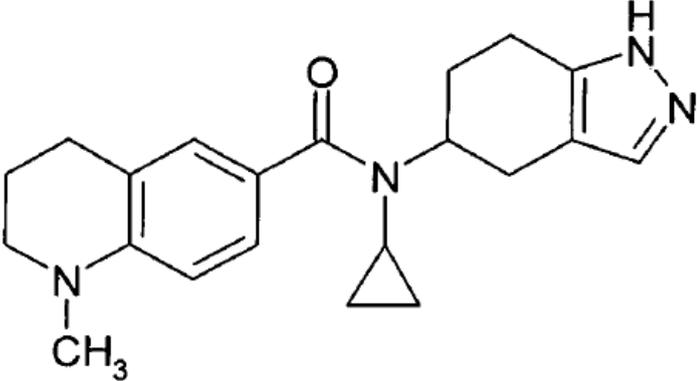
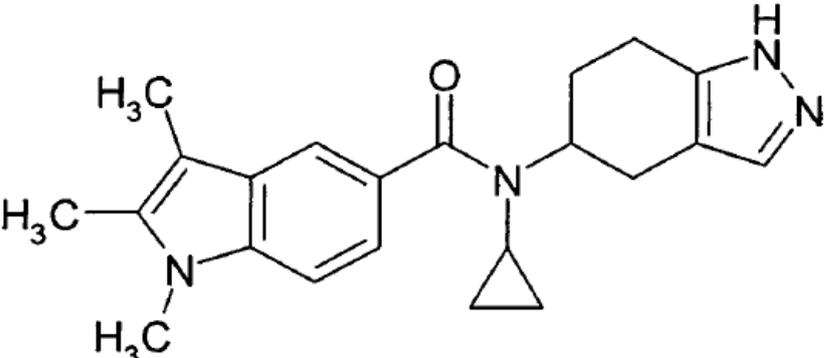
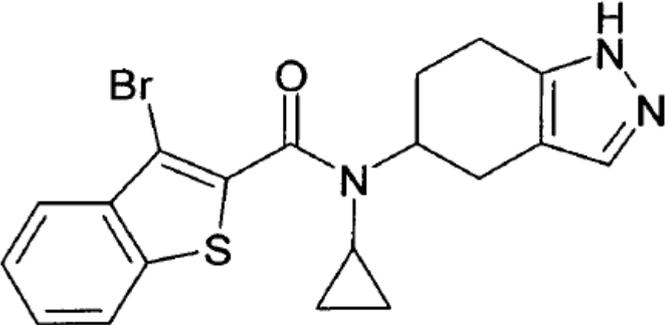
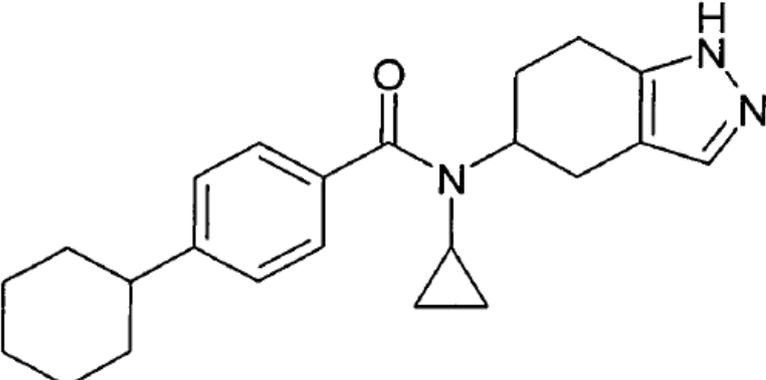


275	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)C(=O)c4c(C)c(C)c(Nc5ccc(Cl)cc5)c4</chem>	
276#	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)C(=O)c4ccc(N(C)CC)cc4</chem>	
277#	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)C(=O)c4oc5cc(C(F)(F)F)ccc5c4</chem>	
278	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C(=O)N(C3CC3)C(=O)c4cnc(C)c4</chem>	

# Ejemplo de referencia

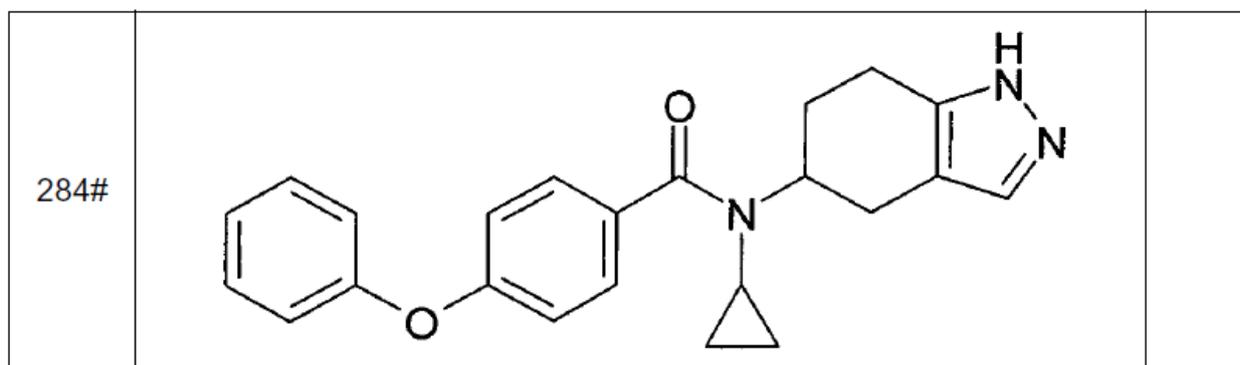
[Tabla 146]



280#	 <chem>CN1CCCCC1-c2ccc(cc2)C(=O)N3CC4CCCCC4c5c[nH]cn5C3C3</chem>	
281	 <chem>CN(C)C1CCCCC1-c2ccc(cc2)C(=O)N3CC4CCCCC4c5c[nH]cn5C3C3C</chem>	
282	 <chem>Brc1c2ccccc2s1C(=O)N3CC4CCCCC4c5c[nH]cn5C3C3</chem>	
283#	 <chem>C1CCCCC1N1CCCCC1-c2ccc(cc2)C(=O)N3CC4CCCCC4c5c[nH]cn5C3C3</chem>	

# Ejemplo de referencia

[Tabla 147]

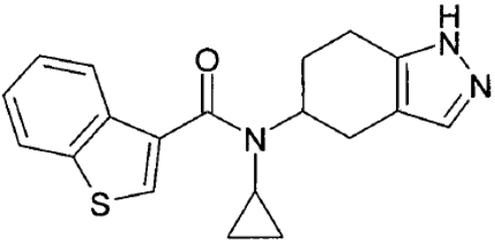
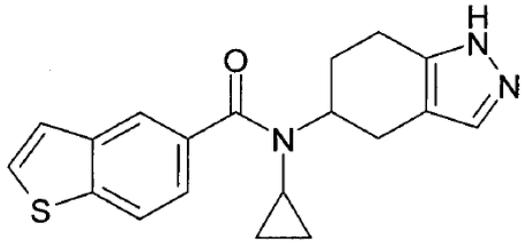
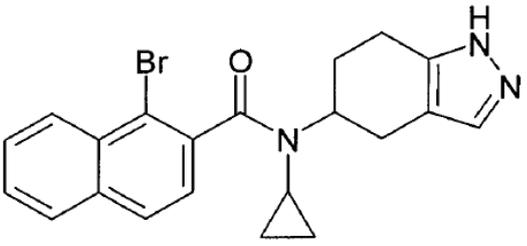
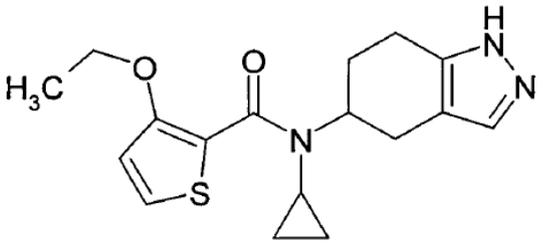
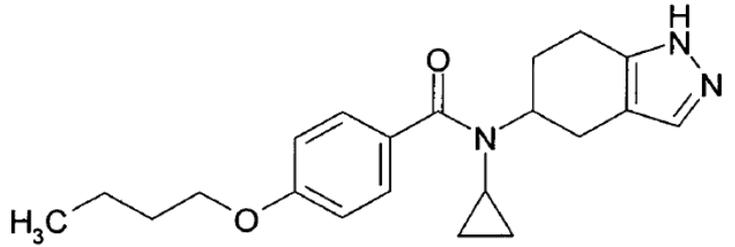
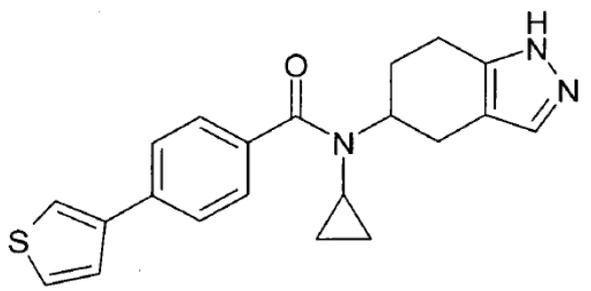


285#	<p>Chemical structure 285# shows a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to a benzene ring, which is substituted with a benzyl ether group (-OCH2C6H5) at the para position.</p>	
286#	<p>Chemical structure 286# shows a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to a furan ring, which is substituted with a 2-chloro-5-nitrophenyl group.</p>	
287#	<p>Chemical structure 287# shows a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to a furan ring, which is substituted with a 2-methyl-5-nitrophenyl group.</p>	
288#	<p>Chemical structure 288# shows a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to a furan ring, which is substituted with a 2-nitrophenyl group.</p>	
289#	<p>Chemical structure 289# shows a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to a furan ring, which is substituted with a 2-(methyl ester)thiophene group.</p>	

# Ejemplo de referencia

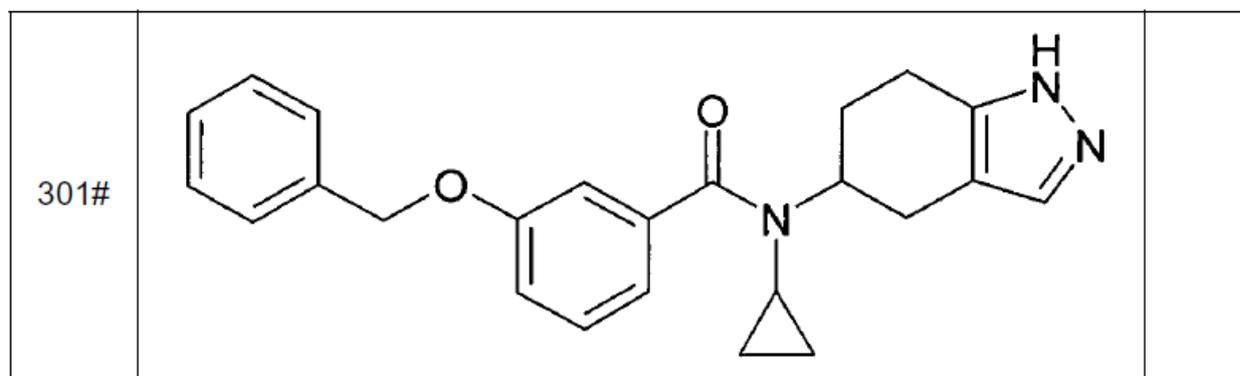
[Tabla 148]

5

290	
291	
292	
293	
294	
295	

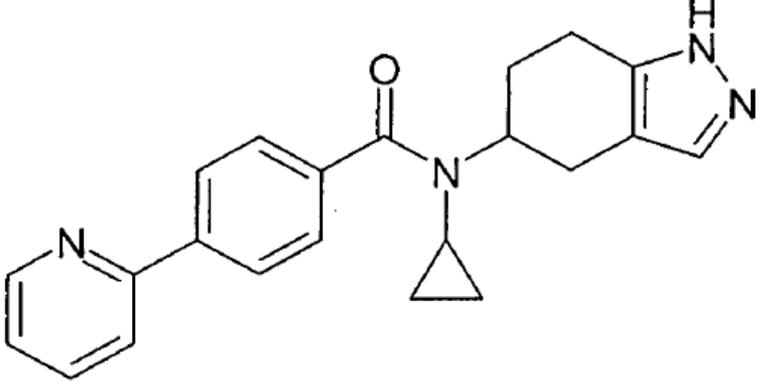
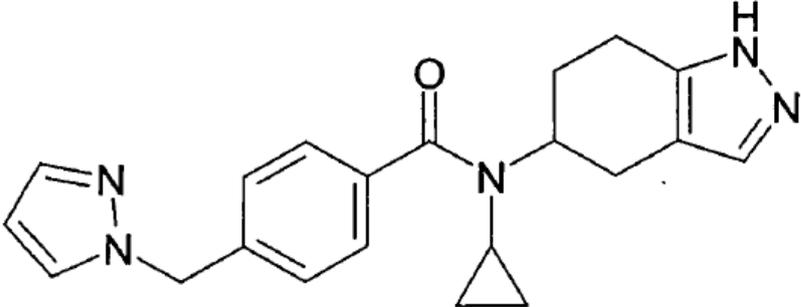
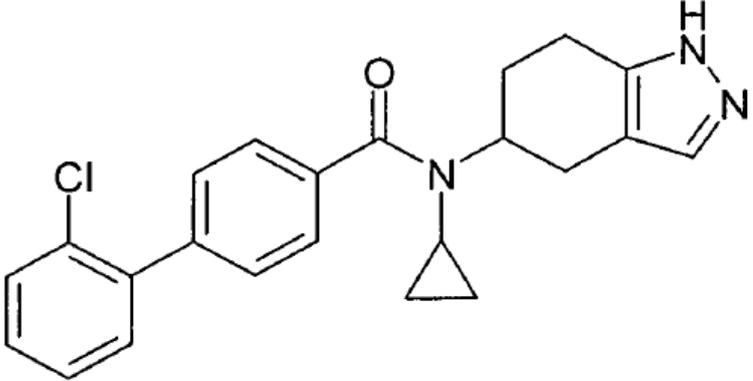
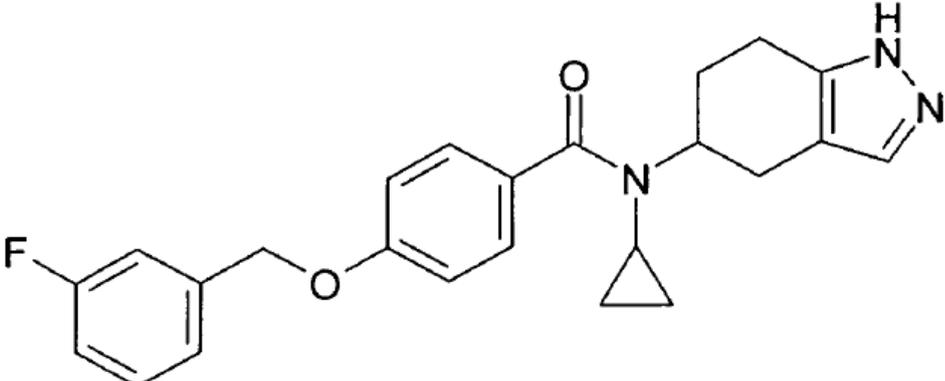
[Tabla 149]

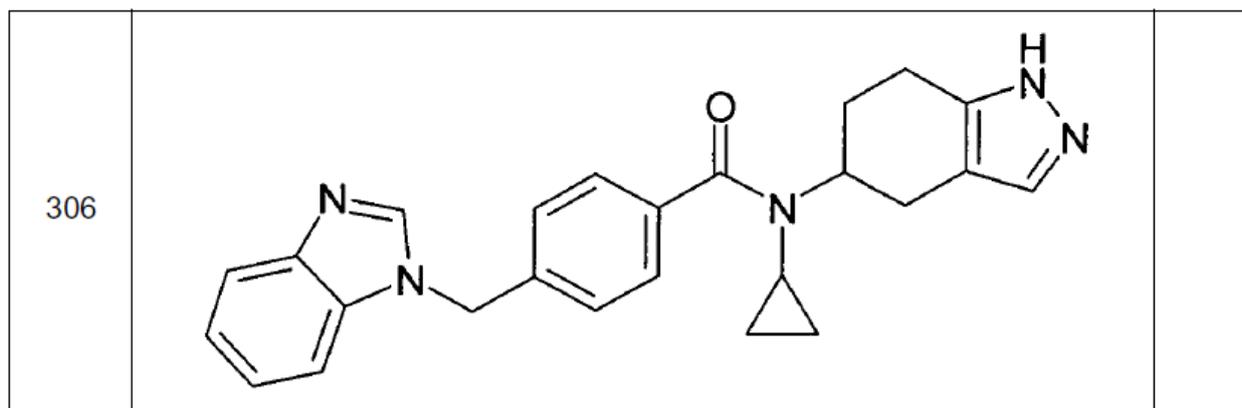
296#	<p>Chemical structure 296# shows a bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a cyclohexane ring. This system is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and to a cyclohexane ring that is fused to an imidazole ring.</p>	
297	<p>Chemical structure 297 features a benzene ring with a methylsulfanyl group (<math>\text{H}_3\text{C}-\text{S}-</math>) at the para position. The benzene ring is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and to a cyclohexane ring fused to an imidazole ring.</p>	
298#	<p>Chemical structure 298# shows a benzene ring connected via a methylene group (<math>-\text{CH}_2-</math>) to an oxygen atom, which is further connected to another benzene ring. This second benzene ring is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and to a cyclohexane ring fused to an imidazole ring.</p>	
299	<p>Chemical structure 299 features a thiophene ring with a chlorine atom (<math>\text{Cl}</math>) at the 2-position. The thiophene ring is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and to a cyclohexane ring fused to an imidazole ring.</p>	
300#	<p>Chemical structure 300# shows a benzene ring connected via a propyl chain (<math>-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-</math>) to another benzene ring. This second benzene ring is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a cyclopropyl ring and to a cyclohexane ring fused to an imidazole ring.</p>	



# Ejemplo de referencia

[Tabla 150]

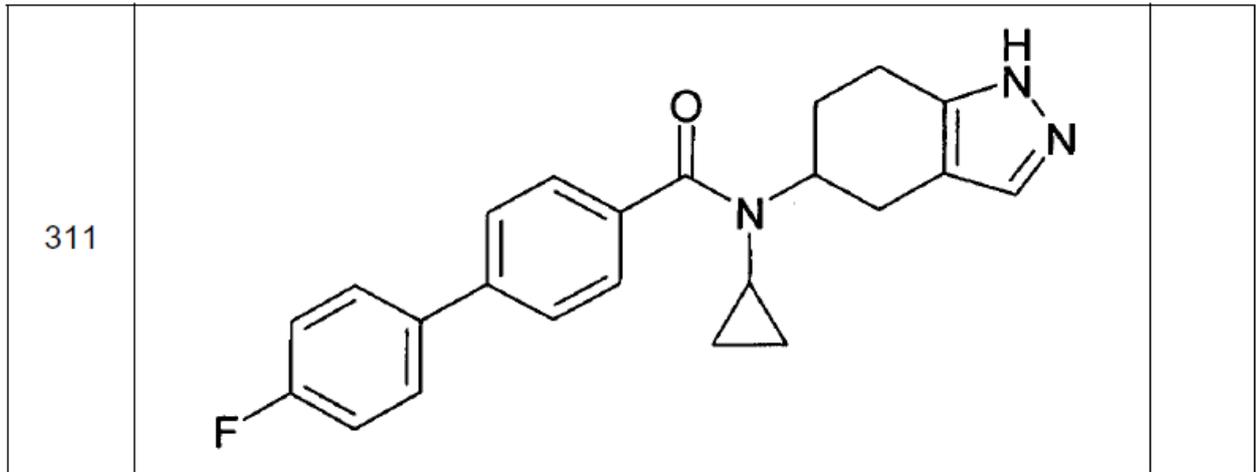
302		
303		
304		
305#		



# Ejemplo de referencia

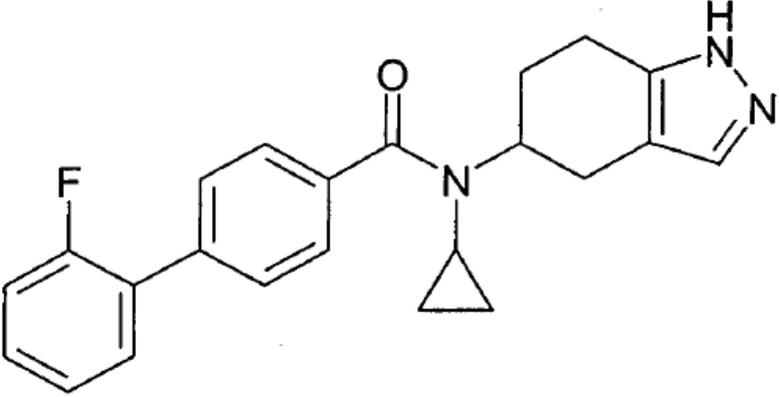
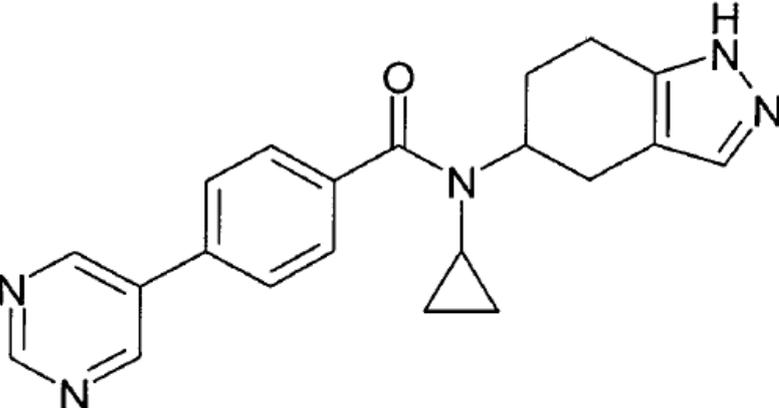
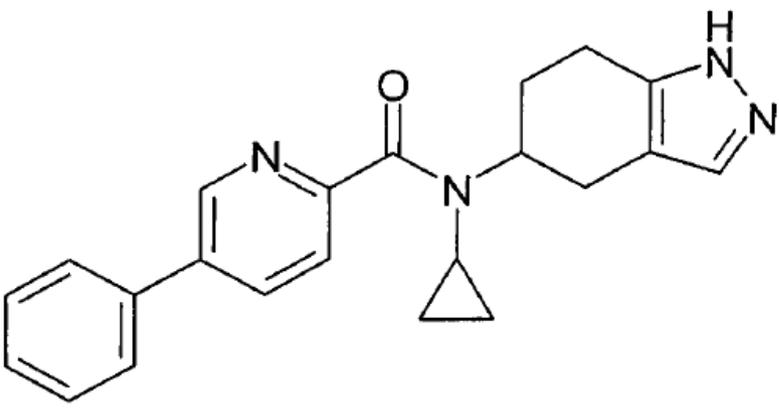
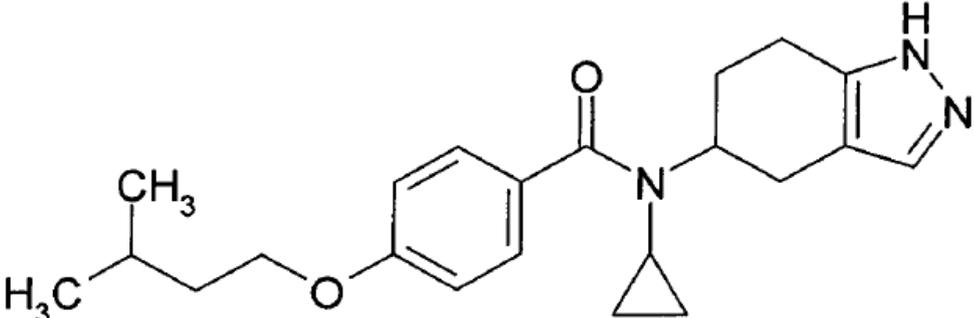
[Tabla 151]

307#	<p>Chemical structure 307# is a complex molecule. It features a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a 1H-imidazole ring, which has a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) attached to its 2-position.</p>	
308	<p>Chemical structure 308 is a complex molecule. It features a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a furfuryl group (2-furyl).</p>	
309#	<p>Chemical structure 309# is a complex molecule. It features a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a cyclopropylmethyl group.</p>	
310	<p>Chemical structure 310 is a complex molecule. It features a central benzamide core. The benzamide nitrogen is substituted with a cyclopropyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl group. The benzamide carbonyl is attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a 3-fluorophenyl group.</p>	



# Ejemplo de referencia

[Tabla 152]

312	 <chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(cc2)c3ccccc3F)C2CCCCC2c3c[nH]c4ccccc34</chem>	
313	 <chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(cc2)c3ccnnc3)C2CCCCC2c3c[nH]c4ccccc34</chem>	
314	 <chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccncc2c3ccccc3)C2CCCCC2c3c[nH]c4ccccc34</chem>	
315	 <chem>CC(C)CCOCc1ccc(cc1)C(=O)N(C2CCCCC2c3c[nH]c4ccccc34)C5(C)C5</chem>	

ES 2 641 258 T3

[Tabla 153]

Ej	Sin.	Datos
1	1	ESI+:383,2
2	2	ESI+:367,2
3#	3	ESI+:426
4#	4	ESI+:411
5	5	ESI+:370,3,RMN-DMSOd6:0,21-0,60(m,4H),1,27(d,J=8H,6H),1,93-2,34(m,2H),2,57-3,00(m,5H),3,78(s,3H),4,16-4,31(m,1H),4,62-4,71(m,1H),6,50-6,53(m,2H),7,06(d,J=8Hz,1H),7,29,12,3(dosbrs,2H).
6	6	ESI+:417
7-1	7	ESI+:401,2,RMN-DMSOd6:0,40-0,57(m,4H),2,11-2,34(m,2H),2,63-3,03(m,5H),4,20-4,30(m,1H),7,18-7,87(m,8H),12,3(sa,1H).[α]D-22,2(CHCl3,c0,515,23,6°C)
7-2	7	ESI+:401,2
8-1	8	ESI+:340,2RMN-DMSOd6:0,35-0,59(m,4H),1,28(d,J=8Hz,6H),2,06-2,25(m,2H),2,58-2,99(m,5H),4,11-4,22(m,1H),4,61-4,71(m,1H),6,90(d,J=8Hz,2H),7,45(d,J=8Hz,2H),7,30,12,3(dosbrs,2H).[α]D-30,8(CHCl3,c0,5,22,5°C)
8-2	8	ESI+:340,2
9	9	ESI+:379
10	10	ESI+:324
11#	11	ESI+:347
12#	12	ESI+:325
13#	13	ESI+:338
14#	14	ESI+:365
15#	15	ESI+:430
16#	16	ESI+:341
17	17	ESI+:395
18#	18	ESI+:426
19	19	ESI+:402
20	20	ESI+:365
21	21	ESI+:374
22#	22	ESI+:363
23	23	ESI+:340,2
24#	24	ESI+:388
25#	2	ESI+:312
26#	2	ESI+:326
27	P2,2	ESI+:366
28	P2,2	ESI+:415
29#	P2,2	ESI+:425
30#	P1,2	ESI+:425
31	P2,2	ESI+:443,445
32#	2	ESI+:390

# Ejemplo de referencia

5 [Tabla 154]

33	2	ESI+:376
34#	P2,2	ESI+:389
35#	P2,2	ESI+:403
36#	2	ESI+:395
37#	2	ESI+:381
38#	P2,2	ESI+:423,425
39#	P2,2	ESI+:423,425
40#	P2,2	ESI+:423,425
41#	2	ESI+:457
42#	2	ESI+:457
43#	2	ESI+:457
44#	2	ESI+:419
45#	2	ESI+:419
46#	2	ESI+:419
47#	15	ESI+:444
48	2	ESI+:383

ES 2 641 258 T3

49	2	ESI+:397
50	2	ESI+:390
51	2	ESI+:390
52#	2	ESI+:409
53#	2	ESI+:395
54#	15	ESI+:403
55#	4	ESI+:411
56	4	ESI+:389
57#	4	ESI+:349
58	4	ESI+:372
59	4	ESI+:362
60#	P2,1	ESI+:307
61#	P2,1	ESI+:325
62#	P2,1	ESI+:341,343
63	P2,1	ESI+:365
64	P2,1	ESI+:365
65#	P2,1	ESI+:411
66#	P2,1	ESI+:411
67#	P2,1	ESI+:411
68#	2	ESI+:425
69	P2,1	ESI+:350
70#	2	ESI+:412
71#	2	ESI+:412
72#	12	ESI+:343
73#	12	ESI+:359,361
74	P2,1	ESI+:369,371

# Ejemplo de referencia

[Tabla 155]

75#	2	ESI+:416
76#	2	ESI+:416
77	P2,1	ESI+:356
78	P2,1	ESI+:356
79	P2,1	ESI+:349
80	P2,1	ESI+:363
81	P2,1	ESI+:335
82	2	ESI+:412
83	2	ESI+:412
84#	2	ESI+:412
85	2	ESI+:362
86	2	ESI+:388
87	2	ESI+:372
88	2	ESI+:390
89#	2	ESI+:412
90	2	ESI+:405
91	2	ESI+:392
92	2	ESI+:434,436
93	2	ESI+:356
94	2	ESI+:356
95	2	ESI+:352
96	2	ESI+:356
97	2	ESI+:349
98	2	ESI+:379
99	1	ESI+:419
100	2	ESI+:354
101	2	ESI+:368
102	3	ESI+:349
103	3	ESI+:335
104	3	ESI+:335
105	3	ESI+:399
106	2	ESI+:383
107#	2	ESI+:441

ES 2 641 258 T3

108	2	ESI+:434
109#	1	ESI+:392
110	1	ESI+:350
111	3	ESI+:349
112	1	ESI+:407
113	1	ESI+:335
114	1	ESI+:335
115	1	ESI+:393
116	1	ESI+:391,2

# Ejemplo de referencia

[Tabla 156]

117	1	ESI+:405,3
118	2	ESI+:393,3
119	1	ESI+:336
120	1	ESI+:336
121	1	ESI+:393,4
122	2	ESI+:381,3
123	9	ESI+:393
124	1	ESI+:321,5
125	P20,P1,1	ESI+:391,3
126	1	ESI+:432,3
127#	1	ESI+:447,3
128#	P1,2	ESI+:392,3
129#	1	ESI+:377
130#	1	ESI+:406,4
131	1	ESI+:418,2
132	P20,P1,1	ESI+:365,3,RMN-DMSOd6:0,72-0,47(m,4H),2,08-2,30(m,2H),2,53-3,05(m,5H),3,91(s,3),4,00(s,3H),4,14-4,24(m,1H),6,31(d,J=2,8Hz,1H),6,65(d,J=8Hz,1H),7,00(d,J=8Hz,1H),7,23(d,J=2,8Hz,1H),7,31,12,3(sa,2H).
133	1	ESI+:337
134#	11	ESI+:351
135#	11	ESI+:363
136	1	ESI+:413
137	1	ESI+:336,2
138	1	ESI+:385,2
139	P1,1	ESI+:353,2
140	1	ESI+:380,3
141	1	ESI+:350,2
142	1	ESI+:364,2
143	1	ESI+:364,2
144	P20,P1,1	ESI+:382,2
145	1	ESI+:368,3
146	1	ESI+:394,2
147	1	ESI+:366,2
148	P20,P1,1	ESI+:392,3
149	1	ESI+:420
150	1	ESI+:336
151#	1	ESI+:480
152#	1	ESI+:390

5 # Ejemplo de referencia

[Tabla 157]

153	1	ESI+:394,3
154#	1	ESI+:394,2
155	1	ESI+:386,2
156	1	ESI+:397,3
157	1	ESI+:392,3
158	1	ESI+:358,3
159	1	ESI+:428,2

ES 2 641 258 T3

160	1	ESI+:398
161#	1	ESI+:466,1
162	1	ESI+:432,3
163	1	ESI+:394,3
164	1	ESI+:373
165	1	ESI+:365
166	1	ESI+:397
167	1	ESI+:397
168	1	ESI+:417,419
169	1	ESI+:422,3
170	1	ESI+:418,3
171	1	ESI+:384,2
172	1	ESI+:401,2
173	1	ESI+:416,2
174	1	ESI+:359
175#	1	ESI+:424,3
176	1	ESI+:401,3,RMN-DMSOd6:0,40-0,60(m,4H),2,10-2,34(m,2H),2,57-3,03(m,5H),4,14-4,24(m,1H),7,13-8,01(m,8H),12,3(sa,1H).
177	1	ESI+:411
178	1	ESI+:392
179	1	ESI+:378
180#	1	ESI+:406,2
181	1	ESI+:375,2
182	1	ESI+:413
183	1	ESI+:384,3
184#	1	ESI+:437
185	1	ESI+:392
186	1	ESI+:406
187#	1	ESI+:437
188	3	ESI+:367
189#	1	ESI+:436
190	1	ESI+:401,2,RMN-DMSOd6:0,46-0,60(m,4H),2,04-2,34(m,2H),2,63-3,05(m,5H),4,24-4,39(m,1H),7,17-8,00(m,8H),12,3(sa,1H).

# Ejemplo de referencia

[Tabla 158]

191	1	ESI+:413,2
192	1	ESI+:398
193	1	ESI+:383,2
194	1	ESI+:377,2
195	1	ESI+:373,2
196	1	ESI+:360
197#	5	ESI+:346
198	1	ESI+:417,1
199	1	ESI+:401,2
200#	5	ESI+:360
201#	P1,5	ESI+:332
202	1	ESI+:377,3
203	1	APCI/ESI+:373,0
204#	1	ESI+:429
205	1	ESI+:360
206#	P1,1	ESI+:415
207#	P1,1	ESI+:401
208#	1	APCI/ESI+:401
209#	5	ESI+:360
210#	1	ESI+:398
211#	1	APCI/ESI+:401
212	1	APCI/ESI+:402
213	1	ESI+:416
214	1	APCI/ESI+:415
215	5	ESI+:359
216	1	ESI+:394,3,RMN-DMSO-d6:0,43-0,58(m,4H),2,11-2,33(m,2H),2,60-3,03(m,5H),4,14-

ES 2 641 258 T3

		4,28(m,1H),7,17-7,67(m,8H),12,3(sa,1H).
217	P4,P1,5	ESI+:389,3
218	P4,P1,5	ESI+:377,3
219#	1	APCI/ESI+:338,1
220#	1	APCI/ESI+:366,0
221	1	APCI/ESI+:400
222	1	APCI/ESI+:400
223	5	ESI+:389
224	5	APCI/ESI+:342,1
225	1	APCI/ESI+:326
226#	5	APCI/ESI+:352,1
227	5	APCI/ESI+:358,1
228	5	ESI+:395

# Ejemplo de referencia

[Tabla 159]

229	5	ESI+:401
230#	5	ESI+:350
231#	5	ESI+:352
232	5	ESI+:354
233	5	ESI+:395
234#	5	ESI+:382,3
235#	P1,5	ESI+:340
236	5	ESI+:427,429,431
237	5	ESI+:338
238	5	ESI+:354
239	5	ESI+:358,2
240#	5	ESI+:352
241	5	ESI+:411,413
242#	5	ESI+:383
243	5	ESI+:354
244#	5	ESI+:376
245	5	ESI+:368
246#	5	ESI+:392
247#	5	ESI+:402
248#	5	ESI+:402
249	5	ESI+:354,2
250	5	ESI+:374,2
251	6	ESI+:410,1
252#	5	ESI+:406
253	6	ESI+:392,3
254	6	ESI+:374,3
255	5	ESI+:354
256	5	ESI+:354
257	5	ESI+:374
258#	16	ESI+:328
259#	16	ESI+:360
260#	16	ESI+:337
261#	16	ESI+:340
262	17	ESI+:375
263	17	ESI+:364
264	17	ESI+:376
266	17	ESI+:370
266	17	ESI+:389
267	17	ESI+:393
268	17	ESI+:371
269	17	ESI+:366
270	17	ESI+:405

5 # Ejemplo de referencia

[Tabla 160]

271#	17	ESI+:375
272	17	ESI+:416
273	17	ESI+:416
274	17	ESI+:416
275	17	ESI+:409
276#	17	ESI+:353
277#	17	ESI+:416
278	17	ESI+:335
279	17	ESI+:405
280#	17	ESI+:351
281	17	ESI+:363
282	17	ESI+:416
283#	17	ESI+:364
284#	17	ESI+:374
285#	17	ESI+:388
286#	17	ESI+:427
287#	17	ESI+:407
288#	17	ESI+:393
289#	17	ESI+:412
290	17	ESI+:338
291	17	ESI+:338
292	17	ESI+:410
293	17	ESI+:332
294	17	ESI+:354
295	17	ESI+:364
296#	17	ESI+:336
297	17	ESI+:342
298#	17	ESI+:388
299	17	ESI+:322
300#	17	ESI+:386
301#	17	ESI+:388
302	17	ESI+:359
303	17	ESI+:362
304	18	ESI+:392
305#	18	ESI+:406
306	18	ESI+:412
307#	18	ESI+:416
308	18	ESI+:348
309#	18	ESI+:322
310	19	ESI+:376
311	19	ESI+:376
312	19	ESI+:376

# Ejemplo de referencia

5 [Tabla 161]

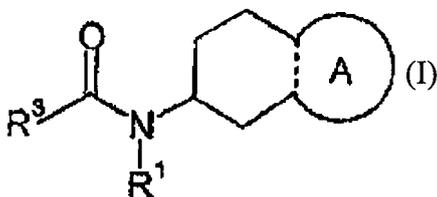
313	19	ESI+:360
314	19	ESI+:377
315	19	ESI+:368

**Aplicabilidad industrial**

- 10 El compuesto de la presente invención tiene una excelente acción inhibidora de 11 $\beta$ -HSD1. Por tanto, el compuesto es útil como principio activo de una composición farmacéutica para tratar enfermedades relacionadas con 11 $\beta$ -HSD1 tales como demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II), resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, osteoporosis y glaucoma, particularmente, para tratar la
- 15 demencia (particularmente, demencia de tipo Alzheimer), esquizofrenia, depresión, dolor (particularmente, dolor neuropático o fibromialgia), diabetes (particularmente, diabetes mellitus de tipo II) y resistencia a la insulina.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que:

10 el anillo bicíclico que se forma mediante el anillo A fusionado con el anillo adyacente es 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo;

R<sup>1</sup> representa ciclopropilo;

15 R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido respectivamente con un grupo seleccionado del grupo Q;

20 grupo Q es un grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>0</sup>, alquilenos C<sub>1-6</sub>-OR<sup>0</sup>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, un grupo heterocíclico y alquilenos C<sub>1-6</sub>-grupo heterocíclico, en el que el grupo arilo y heterocíclico en el grupo Q pueden estar sustituidos con halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>0</sup> u oxo; y

20

R<sup>0</sup> representa -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

25 R<sup>3</sup> representa fenilo, indolilo o indazolilo, que pueden estar sustituidos respectivamente con un grupo seleccionado del grupo Q.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

30 R<sup>3</sup> representa fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo que consiste en

(i) fenilo o piridilo, que pueden estar sustituidos respectivamente con halógeno o ciano,

(ii) halógeno,

35

(iii) alquilo C<sub>1-6</sub> y

(iv) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 40 4. Compuesto según la reivindicación 2,

en el que R<sup>3</sup> representa indolilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> u -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

5. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de un grupo que consiste en

45

(-)-N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida,

(-)-2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida,

50

N-ciclopropil-1-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida,

N-ciclopropil-7-metoxi-1-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-1H-indol-4-carboxamida,

55

2'-ciano-N-ciclopropil-4'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida,

2'-ciano-N-ciclopropil-3-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida,

N-ciclopropil-2',6'-difluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida,

60

N-ciclopropil-4-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)benzamida y

N-ciclopropil-4-isopropoxi-2-metoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5
6. Compuesto según la reivindicación 1, que es
- (-)-N-ciclopropil-4-isopropoxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10
7. Compuesto según la reivindicación 1, que es
- (-)-2'-ciano-N-ciclopropil-6'-fluoro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)bifenil-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15
8. Composición farmacéutica que comprende:
- el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 20
- un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar la demencia, esquizofrenia, depresión o dolor.
- 25
10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, que es para su uso en un método para prevenir o tratar la demencia.
- 30
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, que es para su uso en un método para prevenir o tratar la demencia de tipo Alzheimer.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, que es para su uso en un método para prevenir o tratar dolor.
- 35
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, que es para su uso en un método para prevenir o tratar el dolor neuropático o fibromialgia.