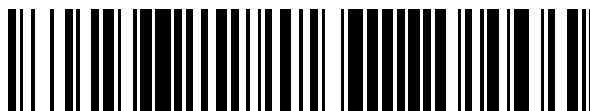


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 717**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)	<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013 PCT/JP2013/070359**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14017643**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013 E 13823704 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2878594**

54 Título: **Compuesto de difluorometileno**

30 Prioridad:

**27.07.2012 JP 2012166658**

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

**14.05.2019**

73 Titular/es:

**SATO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
5-27 Motoakasaka 1-chome Minato-ku  
Tokyo 107-0051, JP**

72 Inventor/es:

**NAGAI KEITA;  
BABA MOTOAKI;  
FUJIOKA SHINICHI;  
NAGASAWA KOH;  
TAKAHASHI HIROBUMI;  
KONDOH ERI;  
SOGO SACHIE;  
TANAKA KENICHI y  
ITOH YOSHIKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 712 717 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 de difluorometileno

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de difluorometileno que es útil en el campo de la medicina. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto de difluorometileno que tiene una actividad inhibidora de URAT1 y es útil en el campo del tratamiento de enfermedades asociadas con ácido úrico en sangre y un inhibidor de URAT1, un agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre y una composición farmacéutica que contiene el compuesto.

**Antecedentes de la técnica**

10 El ácido úrico es un producto final de un metabolismo de purina en seres humanos. El nucleótido de purina se genera por degradación de un ácido nucleico en la célula, ATP que es una fuente de energía en un cuerpo vivo, y similares, o se absorbe de una comida. El nucleótido de purina se metaboliza a ácido úrico mediante hipoxantina y xantina. El ácido úrico es un producto final del metabolismo de purina en los primates superiores incluyendo ser humano ya que urato oxidado (uricasa) está silenciado genéticamente en estas especies. En muchos otros mamíferos, el ácido úrico  
15 se oxida por uricasa y se metaboliza a alantoína.

Aproximadamente 98 % del ácido úrico está presente en forma de urato de sodio en un líquido corporal (bibliografía no de patente 1).

20 Ya que la solubilidad de urato de sodio en condiciones de pH fisiológico es de 6,4 mg/dl (bibliografía no de patente 1), 7 mg/dl o más del nivel de ácido úrico en sangre más allá de la solubilidad en el líquido corporal, se define como hiperuricemia (bibliografía no de patente 2).

Si la hiperuricemia persiste, el urato se cristaliza y precipita en el líquido corporal, lo que provoca artritis gotosa, riñón gotoso, ganglio gotoso, urolitiasis, un trastorno de la función renal y similares (bibliografía no de patente 3).

25 Asimismo, en los últimos años, se sabe que la hiperuricemia se complica con enfermedades de estilo de vida tales como hipertensión, hiperlipidemia, tolerancia alterada a la glucosa y obesidad en gran medida (bibliografías de no de patente 4, 5, 6 y 7) y se sabe que dichas complicaciones aumentan la tasa de incidencia de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares.

30 Se ha indicado que la hiperuricemia está presente en 20 % o más de los hombres adultos en Japón y tiende a aumentar incluso ahora debido al estilo de vida occidentalizado y similares (bibliografía no de patente 8). Con respecto a la clasificación de hiperuricemia, se ha indicado que la sobreproducción de ácido úrico es 12 %, que la secreción de ácido úrico reducida es de 60 % y que el tipo combinado es de 25 % (bibliografía no de patente 9). Por tanto, la secreción de ácido úrico reducida se ve en 85 %, es decir la suma de 60 % de la secreción de ácido úrico reducida y 25 % del tipo combinado, lo que sugiere la importancia de la secreción de ácido úrico reducida con respecto a la causa de hiperuricemia.

35 El ácido úrico se secreta principalmente de un riñón. En los seres humanos, aproximadamente 70 % se secreta del riñón y 30 % se secreta de una ruta extrarrenal tal como bilis o saliva, sudor y similares. El ácido úrico se filtra en 100 % en un glomérulo renal, y después la mayor parte de este se reabsorbe en un túbulo proximal, y aproximadamente 10 % se secreta en una orina terminal (bibliografías de no de patente 3 y 10). Por tanto, se sugiere que la secreción de ácido úrico está regulada estrictamente por la reabsorción.

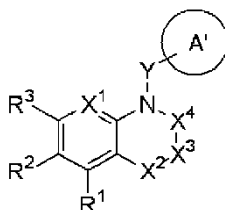
40 Ya que el ácido úrico está presente como un ácido orgánico en condiciones de pH fisiológico, se esperó que un transportador responsable de la reabsorción de ácido úrico tuviera características estructurales similares a proteínas de la familia del transportador de aniones orgánicos. En los últimos años, URAT1 se ha identificado como un transportador responsable de la reabsorción de ácido úrico, que está presente en el túbulo proximal (bibliografía no de patente 11). URAT1 es un transportador de 12 dominios transmembrana que pertenece a la familia de SLC. El análisis de transferencia de Northern mostró que una expresión de un gen de URAT1 se localiza en el riñón de un adulto y un feto. Ha resultado evidente a partir de análisis inmunohistoquímico usando anticuerpo anti-URAT1 humano  
45 que una proteína URAT1 está presente en una superficie luminal del túbulo proximal. Asimismo, ya que el ácido úrico se incorpora cuando URAT1 se expresa en un oocito de xenopus, se ha confirmado que URAT1 puede transportar ácido úrico (bibliografía no de patente 11).

50 Asimismo, ha resultado evidente que la pérdida de función provocada por mutaciones del gen de URAT1 conduce a hipouricemia renal, y por tanto ha salido a la luz la importancia de URAT1 con respecto a secreción de ácido úrico (bibliografías de no de patente 11 y 12).

Se ha mostrado que agentes uricosúricos usados en la actualidad, benzbromarona y probenecid, inhiben la actividad de transporte de ácido úrico de URAT1 y también se ha aclarado farmacológicamente la importancia en la secreción de ácido úrico de URAT1 (bibliografía no de patente 13).

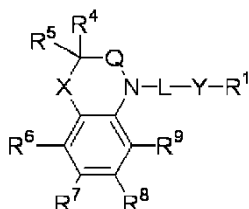
5 A partir de estos, se considera que un fármaco inhibidor de URAT1 puede reducir el nivel de ácido úrico de sangre suprimiendo la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal y acelerando la secreción de ácido úrico y el fármaco inhibidor de URAT1 es útil como un agente para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico, específicamente, hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa, riñón gotoso, urolitiasis y trastorno de la función renal. Además, el fármaco inhibidor de URAT1 también es útil como un agente para tratamiento o prevención de la hipertensión, hiperlipidemia, tolerancia anómala de la glucosa, obesidad, una enfermedad de las arterias coronarias y trastornos cerebrovasculares, que se asocian con hiperuricemia.

Por casualidad, como un compuesto que tiene acción inhibitoria de URAT1, por ejemplo, la Bibliografía de Patente 1 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente.

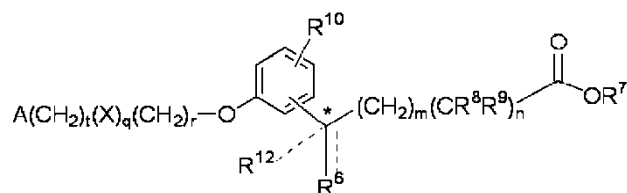


10

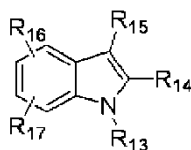
La Bibliografía de Patente 2 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente.



La Bibliografía de Patente 3 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente.



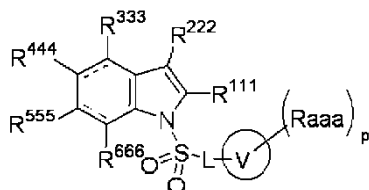
15 La Bibliografía de Patente 4 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente como un inhibidor de PDE5 (fosfodiesterasa 5).



La Bibliografía de Patente 5 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente como un inhibidor de PDE5.

20 R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>NHCO-A-R<sup>2</sup>

La Bibliografía de Patente 6 desvela un compuesto de la fórmula general descrita posteriormente como un inhibidor de 17βHSD (17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa) de tipo 5.



**Lista de citas**

**Bibliografías de patente**

Bibliografía de patente 1: documento WO 2006/057460 A

Bibliografía de patente 2: documento WO 2007/086504 A

5 Bibliografía de patente 3: documento WO 2009/151695 A

Bibliografía de patente 4: documento WO 98/15530 A

Bibliografía de patente 5: documento WO 99/00372 A

Bibliografía de patente 6: documento WO 2007/100066 A

**Bibliografías de no de patente**

10 Bibliografía no de patente 1: Loeb JN., *Arthritis Rheum.*, 15, 189-192, 1972

Bibliografía no de patente 2: Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, la 2.<sup>a</sup> edición de *Guideline of Hyperuricemia or Gout Treatment*, 30-31, 2010

Bibliografía no de patente 3: Choi HK. *et al.* *Ann. Intern. Med.*, 43, 499-516, 2005

Bibliografía no de patente 4: Taniguchi Y. *et al.*, *J. Hypertension*, 19, 1209-1215, 2001

15 Bibliografía no de patente 5: Sunderstrom J. *et al.*, *Hypertension*, 45, 28-33, 2005

Bibliografía no de patente 6: Choi HK. *et al.*, *The Am. J. Med.*, 120, 442-447, 2007

Bibliografía no de patente 7: Ishizaka N. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 1038-1044, 2005

Bibliografía no de patente 8: Masako Tomita y Shoichi Mizuno, *Gout and Nucleic Acid Metabolism*, 30, 1-5, 2006

20 Bibliografía no de patente 9: Toru Nakamura, *Treatments of Hyperuricemia and Gout*, Medical Review Co., Ltd., 21-39, 2003

Bibliografía no de patente 10: Sica DA. y Schoolwerth AC., *The Kidney*, Saubder, Filadelfia PA, 680-700, 1996

Bibliografía no de patente 11: Enomoto A. *et al.*, *Nature*, 417, 447-452, 2002

Bibliografía no de patente 12: Ichida K. *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 15,

25 Bibliografía no de patente 13: Iwao Ohno, *Japan Clinics*, 66, 743-747, 2008 La publicación intermedia WO 2012/102405 A1 desvela compuestos fusionados en anillo, como ácido [1-(2,6-diclorobenzil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético y [1-(2,6-diclorobenzil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de potasio, que muestran acción inhibidora de URAT1.

**Sumario de la invención**

**Problema técnico**

30 Se ha mostrado que los anteriormente mencionados benzbromarona y probenecid inhiben una actividad de transporte de ácido úrico de URAT1, pero la acción inhibidora de URAT1 de los mismos no fue suficiente. Asimismo, se sabe que benzbromarona conduce a trastornos hepáticos graves y se sabe que probenecid conduce a trastornos del tracto gastrointestinal, y similares. Además, también se sabe que ambos de los compuestos provocan interacción farmacológica con otros fármacos. Por lo tanto, se requiere un facilitador de la secreción de ácido úrico que es más  
35 seguro y altamente eficaz.

En consecuencia, se convirtió en un problema proporcionar un compuesto novedoso que tenga excelente acción inhibidora de URAT1 y un agente para tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con ácido úrico en sangre.

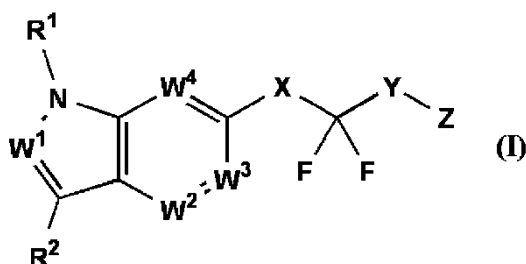
**Solución al problema**

40 Los presentes inventores han sintetizado ampliamente y han examinado compuestos de difluorometileno para resolver los problemas anteriormente mencionados y en consecuencia descubrieron que un compuesto representado por la fórmula general (I) tiene una actividad inhibidora de URAT1 y completaron la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del compuesto según se define en la reivindicación 1.

La fórmula (I):



en donde

5 R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> representa un grupo metileno;

A<sup>1</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o el grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior);

10 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un sustituyente seleccionado entre el siguiente <Grupo de sustituyentes M> o un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>2</sup>-A<sup>2</sup>;

Q<sup>2</sup> representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior o un grupo alquilenilo inferior (en donde la totalidad de cada uno de los 1 o 2 o grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior puede estar reemplazada independientemente con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo y/o el o los hidrógenos que constituyen el grupo o grupos metileno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior);

15 A<sup>2</sup> representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclo alifático, un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior);

20 W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo metino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior; a condición de que de 0 a 4 de W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> sean átomos de nitrógeno;

X e Y son cada uno un enlace sencillo;

Z representa COOH;

El <Grupo de sustituyentes L> y el <Grupo de sustituyentes M> se definen de la siguiente manera.

<Grupo de sustituyentes L>:

30 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquil carbamoilo inferior, un grupo di-alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcanoil amino inferior, un grupo alquil sulfonilamino inferior, un grupo alcoxi carbonilamino inferior, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo alqueno inferior y un grupo ciano alquilo inferior

<Grupo de sustituyentes M>:

40 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquil carbamoilo inferior, un grupo di-alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcanoil amino inferior, un grupo alquil sulfonilamino inferior

y un grupo alcoxi carbonilamino inferior]; y excepto porque la fórmula (I) representa:

ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

[1-(2,6-Diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico;

ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético;

5 ácido [1-(2-ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

[1-(2-Ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico;

ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-isopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

ácido [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

10 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-etil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;

ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-difluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético; y

ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-hidroximetil-1H-indazol-6-il]difluoroacético.

El compuesto anteriormente mencionado representado por la fórmula (I) incluye no solamente mezcla racémica del compuesto sino que también pueden estar presentes todos los enantiómeros y diastereómeros.

15 La presente invención está dirigida solamente a compuestos de fórmula (I) y los ejemplos específicos abarcados por el conjunto actual de reivindicaciones. Todas las otras estructuras son ejemplos de referencia.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre seleccionados entre el grupo que consiste en hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias y enfermedades cardíacas isquémicas en mamíferos (especialmente seres humanos), incluyendo administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) a los mamíferos.

25 Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre seleccionados entre el grupo que consiste en hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias y enfermedades cardíacas isquémicas en mamíferos (especialmente seres humanos), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de URAT1, un agente reductor de nivel de ácido úrico en sangre o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) a los mamíferos.

30 La presente invención se refiere a un inhibidor de URAT1 que comprende el compuesto de la fórmula (I) como un principio activo.

Asimismo, la presente invención se refiere a un agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre que comprende el compuesto de la fórmula (I) como un principio activo.

35 Por otra parte, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre seleccionada entre el grupo que consiste en hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias y enfermedades cardíacas isquémicas, que comprende el compuesto de (I) como un principio activo.

#### **Efecto de la invención**

40 El compuesto representado por la fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención tienen excelente acción inhibitoria de URAT1 como se muestra en los siguientes ejemplos, y por lo tanto promueven la secreción de ácido úrico. Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención puede reducir el nivel de ácido úrico en sangre, y por lo tanto son útiles como un fármaco terapéutico o un fármaco profiláctico para una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre tal como hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias o enfermedades cardíacas isquémicas.

**Descripción de las realizaciones**

Los significados de los términos utilizados en la presente invención se describirán a continuación y la presente invención se explicará adicionalmente en detalle.

5 Los ejemplos del "átomo de halógeno" la fórmula (I) mencionada anteriormente incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y similares.

10 El "grupo alquilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y por ejemplo, se mencionan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo iso-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo isoamilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo y un grupo 1-etil-3-metilpropilo, etc.

15 El "grupo cicloalquilo" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo cíclico alifático de 3 a 8 miembros, y por ejemplo, se mencionan un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo, etc.

20 El "grupo halo alquilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno idénticos o diferentes mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo bromometilo y un grupo yodometilo, etc.

25 El "grupo alcoxi inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido con el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo hexiloxi y un grupo isohexiloxi, etc.

30 El "grupo halo alcoxi inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alcoxi inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno idénticos o diferentes mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo clorometoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 1,2-dicloroetoxi, un grupo bromometoxi y un grupo yodometoxi, etc.

35 El "grupo hidroxilo alquilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente 1 o 2 grupos hidroxilo, y por ejemplo, se mencionan un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 1-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo y un grupo 3-hidroxipropilo, etc.

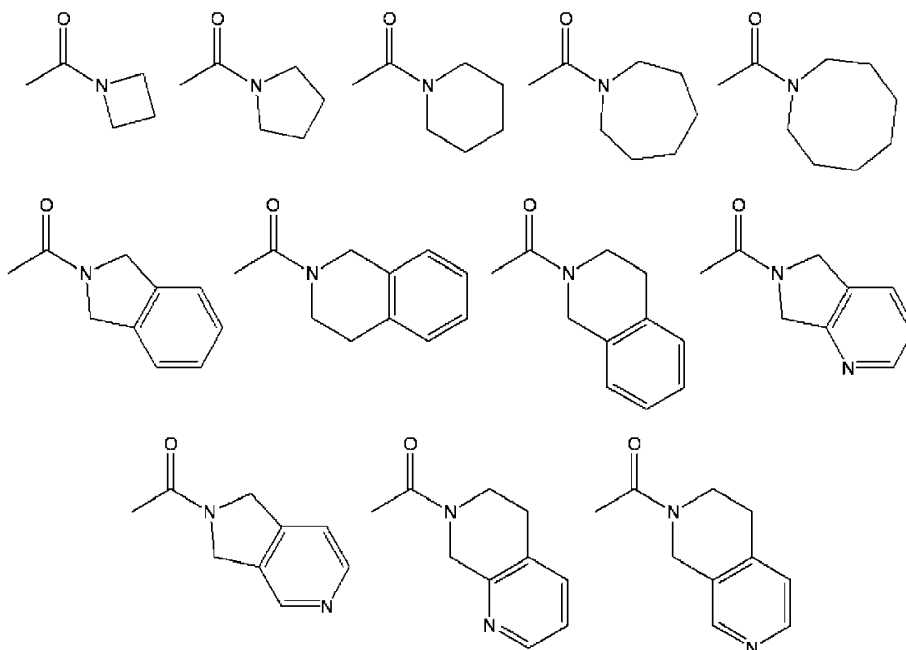
40 El "grupo alcoxi inferior alquilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente 1 o 2 del "grupo o grupos alcoxi inferior" mencionados anteriormente, idénticos o diferentes, y por ejemplo, se mencionan un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 1-metoxi-1-metiletilo, un grupo 1,2-dimetoxietilo y un grupo 3-metoxipropilo, etc.

45 El "grupo alcoxi carbonilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alcoxi inferior" mencionado anteriormente y un grupo carbonilo están enlazados, es decir, un grupo alcocarbonilo que tiene un número de carbonos de 2 a 7, y por ejemplo, se menciona un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo pentiloxicarbonilo, etc.

50 El "grupo alcanoil inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente y un grupo carbonilo están enlazados, es decir, un grupo alcanoil que tiene un número de carbonos de 2 a 7, y por ejemplo, se mencionan un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo y un grupo pivaloil, etc.

55 El "grupo alquiltio inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente y un átomo de azufre están enlazados, es decir, un grupo alquiltio que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y por ejemplo, se mencionan un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo hexiltio y un grupo isohexiltio, etc.

- 5 El "grupo alquil sulfonilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente y un grupo sulfonilo están enlazados, y por ejemplo, se mencionan un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo isohexilsulfonilo, etc.
- 10 El "grupo alquilamino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo amino que está N-mono-sustituido con el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo N-metilamino, un grupo N-etilamino, un grupo N-propilamino, un grupo N-isopropilamino, un grupo N-butilamino, un grupo N-sec-butilamino y un grupo N-terc-butilamino, etc.
- 15 El "grupo di-alquilamino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo amino que está N,N-di-sustituido por los "grupos alquilo inferior" mencionados anteriormente, idénticos o diferentes, y por ejemplo, se mencionan un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-dipropilamino, un grupo N,N-diisopropilamino, un grupo N-metil-N-etilamino, un grupo N-metil-N-propilamino y un grupo N-metil-N-isopropilamino, etc.
- 20 El "grupo hidroxi alquilamino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo amino que está N-mono-sustituido o N,N-disustituido, preferiblemente N-mono-sustituido con el "grupo o grupos hidroxi alquilo inferior" mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilamino, un grupo 1,2-dihidroxietilamino y un grupo 3-hidroxi-propilamino, etc.
- 25 El "grupo mono-alquilcarbamoilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el átomo de nitrógeno de un grupo carbamoilo está N-mono-sustituido con el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-etilcarbamoilo, un grupo N-propilcarbamoilo, un grupo N-isopropilcarbamoilo, un grupo N-butilcarbamoilo, un grupo N-sec-butilcarbamoilo y un grupo N-terc-butilcarbamoilo, etc.
- El "grupo di-alquil carbamoilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que los átomos de nitrógeno de un grupo carbamoilo están N,N-di-sustituidos con los "grupos alquilo inferior" mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilo, un grupo N,N-dipropilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-propilcarbamoilo y un grupo N,N-diisopropilcarbamoilo, etc.
- 30 Asimismo, el "grupo di-alquil carbamoilo inferior" también incluye un monociclo de 5 a 8 miembros que se forma mediante el átomo de nitrógeno que constituye el grupo carbamoilo junto con los "grupos alquilo inferior" mencionados anteriormente idénticos o diferentes, que están enlazados al átomo de nitrógeno, o un biciclo que se forma mediante la condensación del monociclo y un anillo de benceno o un anillo de piridina, y por ejemplo, se mencionan grupos representados por las siguientes fórmulas.



35

El "grupo alcanoil amino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alcanoil inferior" mencionado anteriormente y un grupo amino o el "grupo alquilamino inferior" mencionado anteriormente están enlazados, y por ejemplo, se mencionan un grupo N-acetilamino, un grupo N-propanoilamino, un



grupo N-butanoilamino, un grupo N-pentanoilamino, un grupo N-pivaloilamino, un grupo N-metil-N-acetilamino, un grupo N-metil-N-propanoilamino, un grupo N-metil-N-butanoilamino, un grupo N-metil-N-pentanoilamino, un grupo N-etil-N-acetilamino, un grupo N-etil-N-propanoilamino, un grupo N-etil-N-butanoilamino y un grupo N-etil-N-pentanoilamino, etc.

- 5 El "grupo alcoxi carbonilamino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alcoxi carbonilo inferior" y un grupo amino o el "grupo alquilamino inferior" mencionado anteriormente están enlazados, y por ejemplo, se mencionan un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino, un grupo butoxicarbonilamino, un grupo isobutoxicarbonilamino, un grupo sec-butoxicarbonilamino, un grupo terc-butoxicarbonilamino, un grupo pentiloxicarbonilamino, un grupo neopentiloxicarbonilamino, un grupo hexiloxicarbonilamino, un grupo isohexiloxicarbonilamino, un grupo N-metil-metoxicarbonilamino, un grupo N-metil-etoxicarbonilamino, etc.

- 15 El "grupo alquilo sulfonilamino inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que el "grupo alquilo sulfonilo inferior" mencionado anteriormente y un grupo amino o el "grupo alquilamino inferior" mencionado anteriormente están enlazados, y por ejemplo, se mencionan un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, un grupo sec-butilsulfonilamino, un grupo terc-butilsulfonilamino, un grupo N-metil-metilsulfonilamino, un grupo N-metil-etilsulfonilamino, un grupo N-metil-propilsulfonilamino, un grupo N-metil-isopropilsulfonilamino, un grupo N-metil-butilsulfonilamino, un grupo N-metil-sec-butilsulfonilamino, un grupo N-metil-terc-butilsulfonilamino, un grupo N-etil-metilsulfonilamino, un grupo N-etil-etilsulfonilamino, un grupo N-etil-propilsulfonilamino, un grupo N-etil-isopropilsulfonilamino, un grupo N-etil-butilsulfonilamino, un grupo N-etil-sec-butilsulfonilamino y un grupo N-etil-terc-butilsulfonilamino, etc.

Como el "grupo arilo" en la fórmula (I) mencionada anteriormente, por ejemplo, se mencionan un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo y un grupo antrilo, etc.

- 25 El "grupo heteroarilo" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un monociclo de 5 o 6 miembros que incluye 1 o 2 o más, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera idéntica o diferente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un biciclo en el que el monociclo y un anillo de benceno o un anillo de piridina están condensados, y por ejemplo, se mencionan un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,2,5-oxadiazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,5-tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 1,2,4-triazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo indazolilo, un grupo imidazo piridilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo quinoliznilo, un grupo isoquinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinnolinilo, un grupo pteridinilo y un grupo pirid[3,2-b]piridilo, etc.

- 40 El "grupo heterociclo alifático" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un monociclo de 5 o 6 miembros que incluye 1 o 2 o más heteroátomos que se seleccionan de manera idéntica o diferente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un grupo heterociclo alifático saturado o insaturado que es un anillo condensado formado de dos o tres anillos incluyendo el heteroátomo o heteroátomos mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo tetrahidroquinolilo y un grupo tetrahidroisoquinolilo, etc.

- 45 El "grupo ariloxi" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que un átomo de oxígeno está enlazado al "grupo arilo" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo fenoxi, un grupo naftaleno-1-iloxi y un grupo naftaleno-2-iloxi, etc.

- 50 El "grupo heteroariloxi" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo en el que un átomo de oxígeno está enlazado al "grupo heteroarilo" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo furan-2-iloxi, un grupo furan-3-iloxi, un grupo tiofen-2-iloxi, un grupo tiofen-3-iloxi, un grupo 1H-pirrol-2-iloxi, un grupo 1H-pirrol-3-iloxi, un grupo 1H-imidazol-2-iloxi, un grupo 1H-imidazol-4-iloxi, un grupo 3H-imidazol-4-iloxi, un grupo 4H-[1,3,4]triazol-3-iloxi, un grupo 2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi, un grupo 1H-[1,2,4]triazol-3-iloxi, un grupo tiazol-2-iloxi, un grupo tiazol-4-iloxi, un grupo tiazol-5-iloxi, un grupo piridin-2-iloxi, un grupo piridin-3-iloxi, un grupo piridin-4-iloxi, un grupo pirimidin-2-iloxi, un grupo pirimidin-4-iloxi, un grupo pirimidin-5-iloxi, un grupo piridazin-3-iloxi, un grupo piridazin-4-iloxi, un grupo 2H-pirazol-3-iloxi, un grupo 1H-pirazol-4-iloxi, un grupo 1H-pirazol-3-iloxi, un grupo piraziniloxi, un grupo quinolin-2-iloxi, un grupo quinolin-3-iloxi, un grupo quinolin-4-iloxi, un grupo isoquinolin-1-iloxi, un grupo isoquinolin-3-iloxi, un grupo isoquinolin-4-iloxi, un grupo quinazolin-2-iloxi, un grupo quinazolin-3-iloxi, un grupo quinoxalin-2-iloxi, un grupo quinoxalin-3-iloxi, un grupo cinnolin-3-iloxi, un grupo cinnolin-4-iloxi, un grupo 1H-benzoimidazol-2-iloxi, un grupo 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi, un grupo 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iloxi, un grupo 1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi, un grupo benzo[d]isoxazol-4-iloxi, un grupo benzo[d]isoxazol-5-iloxi, un grupo benzo[d]isoxazol-6-iloxi, un grupo

benzoxazol-4-iloxi, un grupo benzoxazol-5-iloxi y un grupo benzoxazol-6-iloxi, etc.

El "grupo alquileo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y por ejemplo, se mencionan un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno y un grupo hexametileno, etc.

- 5 El "grupo alquencilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo divalente que se forma retirando cada átomo de hidrógeno desde ambos terminales de la cadena del "grupo alquencilo inferior" mencionado anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo vinileno y un grupo propenileno, etc.

- 10 El "grupo alquilandioxi inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo que se forma enlazando respectivamente ambos terminales del "grupo alquileo inferior" mencionado anteriormente a átomos de oxígeno, y por ejemplo, se mencionan un grupo metilendiodioxi, un grupo etilendiodioxi y un grupo propilendiodioxi, etc.

- 15 El "grupo alquencilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa un grupo alquencilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 6, y por ejemplo, se mencionan un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo alilo, un grupo isopropenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-etil-1-etenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo y un grupo 4-pentenilo, etc.

El "grupo aralquilo" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente 1 o 2 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente, y por ejemplo, se mencionan un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo y un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, etc.

- 20 El "grupo ciano alquilo inferior" en la fórmula (I) mencionada anteriormente significa el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente en el que la posición o posiciones opcionales sustituibles están sustituidas con 1 o 2 o más, preferiblemente 1 o 2 grupos ciano, y por ejemplo, se mencionan un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 1-cianopropilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 2-cianopropilo, un grupo 2-ciano-1-metiletilo, un grupo 2-ciano-1,1-dimetiletilo, un grupo 1-ciano-1-metiletilo, un grupo 1,2-dicianodietilo y un grupo 3-cianopropilo, etc.

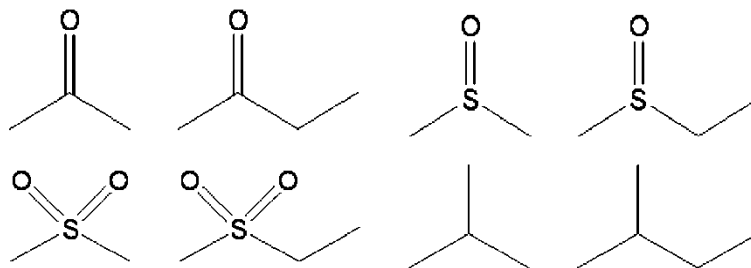
- 25 La "posición o posiciones opcionales sustituibles" utilizadas en la presente memoria descriptiva significan uno o más sitios que son átomos de hidrógeno sustituibles en un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre, donde la sustitución del átomo o átomos de hidrógeno se acepte químicamente, y en consecuencia se obtenga un compuesto estable.

- 30 Para desvelar específicamente adicionalmente los compuestos de la presente invención, se explicarán adicionalmente en detalle los símbolos respectivos utilizados en la fórmula (I) y similares con referencia a sus ejemplos específicos preferibles.

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>.

Q<sup>1</sup> representa un grupo metileno.

- 35 La totalidad del grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior de Q<sup>1</sup> puede estar sustituida independientemente con un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y/o el hidrógeno o hidrógenos que constituyen el grupo o grupos metileno pueden estar sustituidos con uno o más grupos alquilo inferior, y tales grupos reemplazados o sustituidos son, preferentemente, por ejemplo, grupos seleccionados entre las siguientes fórmulas.



- 40 A<sup>1</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxo inferior).

- 45 Aquí, el <Grupo de sustituyentes L> es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo di-alquilamino inferior, un grupo

carbamoilo, un grupo mono-alquil carbamoilo inferior, un grupo di-alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcanoil amino inferior, un grupo alquil sulfonilamino inferior, un grupo alcoxi carbonilamino inferior, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo ciano alquilo inferior.

Como el grupo arilo para A<sup>1</sup>, por ejemplo, son preferibles un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo, etc.

- 5 Como el grupo heteroarilo para A<sup>1</sup>, por ejemplo, son preferibles un grupo imidazolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzotienilo y similares, más preferentemente, un grupo piridilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo benzotienilo, etc.

Los "dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior" para A<sup>1</sup> se refiere a un grupo en el que los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo están juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior, y por ejemplo, son preferibles un grupo benzo[1,3]dioxolilo y un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, etc.

- 15 Por lo tanto, A<sup>1</sup> es, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 2,5-diclorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-3-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-4-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-5-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-6-fluorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2-ciclopropilfenilo, un grupo 3-ciclopropilfenilo, un grupo 4-ciclopropilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 2-difluorometoxifenilo, un grupo 3-difluorometoxifenilo, un grupo 4-difluorometoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-hidroximetilfenilo, un grupo 3-hidroximetilfenilo, un grupo 4-hidroximetilfenilo, un grupo 2,3-dimetilfenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, un grupo 4-fluoro-2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-cloro-6-cianofenilo, un grupo 2-cloro-6-hidroximetilo, un grupo 2,6-diciclopropilfenilo, un grupo 2-ciano-5-metilfenilo, un grupo 2-ciano-6-metilfenilo, un grupo 2-ciclopropil-6-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metoxifenilo, un grupo 2-ciano-6-metoxifenilo, un grupo 2-ciano-6-fluorofenilo, un grupo 2-ciano-6-hidroximetilo, un grupo benzo[1,3]dioxo-5-ilo, un grupo 6-clorobenzo[1,3]dioxo-5-ilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo 2-bifenilo, un grupo 3-bifenilo, un grupo 4-bifenilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 2-furilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4-isoxazolilo, un grupo 3,5-dimetilisoxazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-fluoro-5-piridilo, un grupo 3-fluoro-6-piridilo, un grupo 2-cloro-3-piridilo, un grupo 2-cloro-5-piridilo, un grupo 2-metil-3-piridilo, un grupo 2-metil-6-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-benzo[b]furanilo, un grupo 7-benzo[b]furanilo, un grupo 2-quinolilo, un grupo 3-quinolilo, un grupo 4-quinolilo, un grupo 5-quinolilo, un grupo 6-quinolilo, un grupo 7-quinolilo, un grupo 8-quinolilo, un grupo 5-clorotiofeno-2-ilo, un grupo 2-benzo[b]tiofenilo, un grupo 3-benzo[b]tiofenilo, un grupo 4-benzo[b]tiofenilo, un grupo 5-benzo[b]tiofenilo, un grupo 6-benzo[b]tiofenilo, un grupo 7-benzo[b]tiofenilo, un grupo 5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 2-carbamoilfenilo, un grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 4-carbamoilfenilo, un grupo 2-(N-metilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-(N-metilcarbamoil)fenilo, un grupo 4-(N-metilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-metanosulfonilfenilo, un grupo 3-metanosulfonilfenilo, un grupo 4-metanosulfonilfenilo, un grupo 2-ciano-3-metilfenilo, un grupo 2-ciano-4-metilfenilo, un grupo 2-ciano-6-ciclopropilfenilo, un grupo 3-ciano-2-metilfenilo, un grupo 2,6-dicianofenilo, un grupo 2-carbamoil-3-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-etilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-metoxifenilo, un grupo 2-carbamoil-6-clorofenilo, un grupo 2-cloro-6-(N-metilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-cloro-6-metanosulfonilfenilo, un grupo 2-hidroximetil-6-metilfenilo, un grupo 2-cianometil-6-metilfenilo, un grupo 2-carbamoilpiridin-3-ilo, un grupo 2-cianopiridin-3-ilo, un grupo 2-cloro-4-cianopiridin-3-ilo, un grupo 1-isoquinolilo, un grupo 3-isoquinolilo, un grupo 4-isoquinolilo, un grupo 5-isoquinolilo, un grupo 6-isoquinolilo, un grupo 7-isoquinolilo y un grupo 8-isoquinolilo, etc. se mencionan, y especialmente un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 2-ciclopropilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 2-difluorometoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-hidroximetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-cloro-6-cianofenilo, un grupo 2-cloro-6-hidroximetilfenilo, un grupo 2,6-diciclopropilfenilo, un grupo 2-ciano-5-metilfenilo, un grupo 2-ciano-6-metilfenilo, un grupo 2-ciclopropil-6-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metoxifenilo, un grupo 2-ciano-6-metoxifenilo, un grupo 2-ciano-6-fluorofenilo, un grupo 2-ciano-6-hidroximetilfenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 8-quinolilo, un grupo 5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilo, un grupo fenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 2-carbamoilfenilo, un grupo 2-ciano-3-metilfenilo, un grupo 2-

5 ciano-6-ciclopropilfenilo, un grupo 3-ciano-2-metilfenilo, un grupo 2,6-dicianofenilo, un grupo 2-carbamoil-3-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-etilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-metoxifenilo, un grupo 2-carbamoil-6-clorofenilo, un grupo 2-cloro-6-(N-metilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-cloro-6-metanosulfonilfenilo, un grupo 2-hidroximetil-6-metilfenilo, un grupo 2-cianometil-6-metilfenilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 2-cloro-3-piridilo, un grupo 2-carbamoilpiridin-3-ilo, un grupo 2-cianopiridin-3-ilo, un grupo 2-cloro-4-cianopiridin-3-ilo, un grupo 5-quinolilo, un grupo 1-isoquinolilo, un grupo 5-isoquinolilo y un grupo 8-isoquinolilo, etc. son adecuados, y más preferiblemente es un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-cloro-6-cianofenilo, un grupo 2-ciano-6-metilfenilo, un grupo 2-ciclopropil-6-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metoxifenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilo, un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 2-ciano-3-metilfenilo, un grupo 2-ciano-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-ciano-6-fluorofenilo, un grupo 2-ciano-6-metoxifenilo, un grupo 3-ciano-2-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-metilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-ciclopropilfenilo, un grupo 2-carbamoil-6-clorofenilo, un grupo 2-ciano-6-hidroximetilfenilo, un grupo 2-hidroximetil-6-metilfenilo, un grupo 2-cianometil-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-3-piridilo, un grupo 2-cloro-4-cianopiridin-3-ilo, un grupo 5-quinolilo, un grupo 8-quinolilo, un grupo 1-isoquinolilo y un grupo 5-isoquinolilo, etc.

20  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un sustituyente seleccionado entre el <Grupo de sustituyentes M> o un grupo representado por la fórmula general:  $-Q^2-A^2$ .

25 Aquí, el <Grupo de sustituyentes M> es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alcocicarbonilo inferior, un grupo alcanolilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquil carbamoilo inferior, un grupo di-alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcanolilo amino inferior, un grupo alquil sulfonilamino inferior y un grupo alcoxi carbonilamino inferior.

30 Como  $R^2$ , por ejemplo son adecuados un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alcocicarbonilo inferior, un grupo alcanolilo inferior, un grupo representado por la fórmula:  $-Q^2-A^2$ , y son más preferibles un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo representado por la fórmula general:  $-Q^2-A^2$  etc.

35 Por ejemplo, son adecuados un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo para un átomo de halógeno de  $R^2$ .

40 Un grupo alquilo inferior de  $R^2$ , por ejemplo, se mencionan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo iso-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo isoamilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-3-metilpropilo, etc. y son especialmente adecuados un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo, etc.

45 Como el grupo halo alquilo inferior para  $R^2$ , se mencionan, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y similares, y entre estos, son preferibles un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo, etc.

Como el grupo cicloalquilo para  $R^2$ , se mencionan, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo, y similares, y entre estos, son preferibles un grupo ciclopropilo, etc.

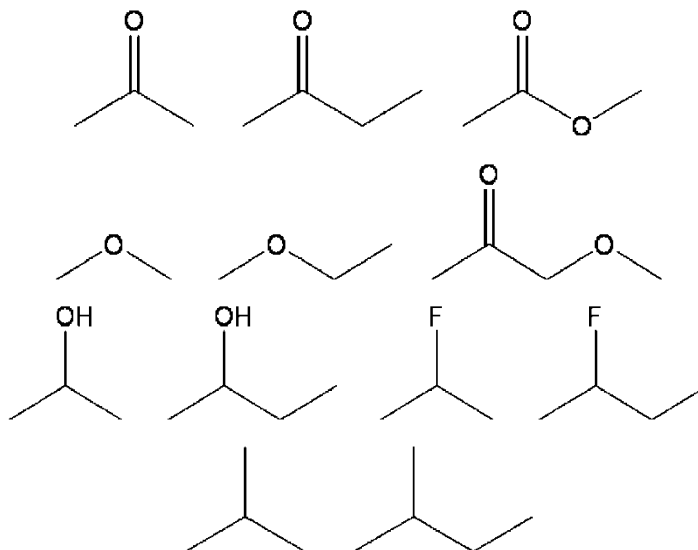
50 Como el grupo hidroxialquilo inferior para  $R^2$ , se mencionan, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-propilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-propilo, un grupo 2-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 1-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 3-hidroxi-propilo y similares, y entre estos, es preferible un grupo hidroximetilo.

55  $Q^2$  representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior o un grupo alqueno inferior, en donde la totalidad de cada uno de los 1 o 2 o grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior puede estar reemplazada independientemente con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo y/o el o los hidrógenos que constituyen el grupo o grupos metileno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior.

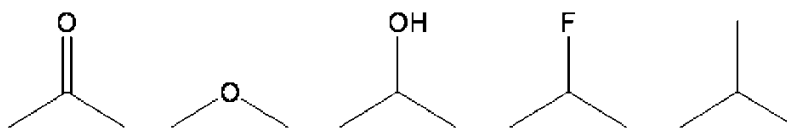
Como el grupo alquileo inferior para  $Q^2$ , son preferibles, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo

trimetileno, etc.

- La totalidad de los 1 o 2 o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior para Q<sup>2</sup> puede estar cada uno independientemente sustituido por un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo y/o el o los hidrógenos que constituyen el grupo o grupos metileno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior. Tales grupos reemplazados o sustituidos son, preferentemente, por ejemplo, grupos seleccionados entre las siguientes fórmulas.



- Q<sup>2</sup> es más preferiblemente un enlace sencillo, un grupo metileno y un grupo seleccionado entre los siguientes grupos, etc.



- A<sup>2</sup> representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclo alifático, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior).

Como el grupo arilo para A<sup>2</sup>, son preferibles, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo, etc.

- Como el grupo heteroarilo para A<sup>2</sup>, son preferibles, por ejemplo, un grupo imidazolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo benzofuranilo y un grupo quinolilo, etc.

- Que "los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxi inferior" para A<sup>2</sup> se refiere a que los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo se unen para formar un grupo alquilenodioxi inferior. Por ejemplo, son preferibles un grupo benzo[1,3]dioxolilo y un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, etc.

- Por lo tanto, A<sup>2</sup> es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-3-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-4-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-5-fluorofenilo, un grupo 2-bromo-6-fluorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 2-difluorometoxifenilo, un grupo 3-difluorometoxifenilo, un grupo 4-difluorometoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-hidroximetilfenilo, un grupo 3-hidroximetilfenilo, un grupo 4-hidroximetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, un grupo 2-trifluoro-4-fluorofenilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 2-furilo, un grupo 2-tienilo, un

grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-fluoro-5-piridilo, un grupo 3-fluoro-6-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-benzo[b]furanilo, un grupo 7-benzo[b]furanilo, un grupo 2-quinolilo, un grupo 3-quinolilo, un grupo 4-quinolilo, un grupo 5-quinolilo, un grupo 6-quinolilo, un grupo 7-quinolilo, un grupo 8-quinolilo, etc.

- 5  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo metino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo alcoxi inferior.

- 10 El "grupo metino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo alcoxi inferior" significa un grupo metino no sustituido o un grupo metino que tiene un sustituyente o sustituyentes. El sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo alcoxi inferior.

- 15 Como el átomo de halógeno para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Como el grupo alquilo inferior para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un grupo metilo y un grupo etilo, etc.

Como el grupo cicloalquilo para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, etc.

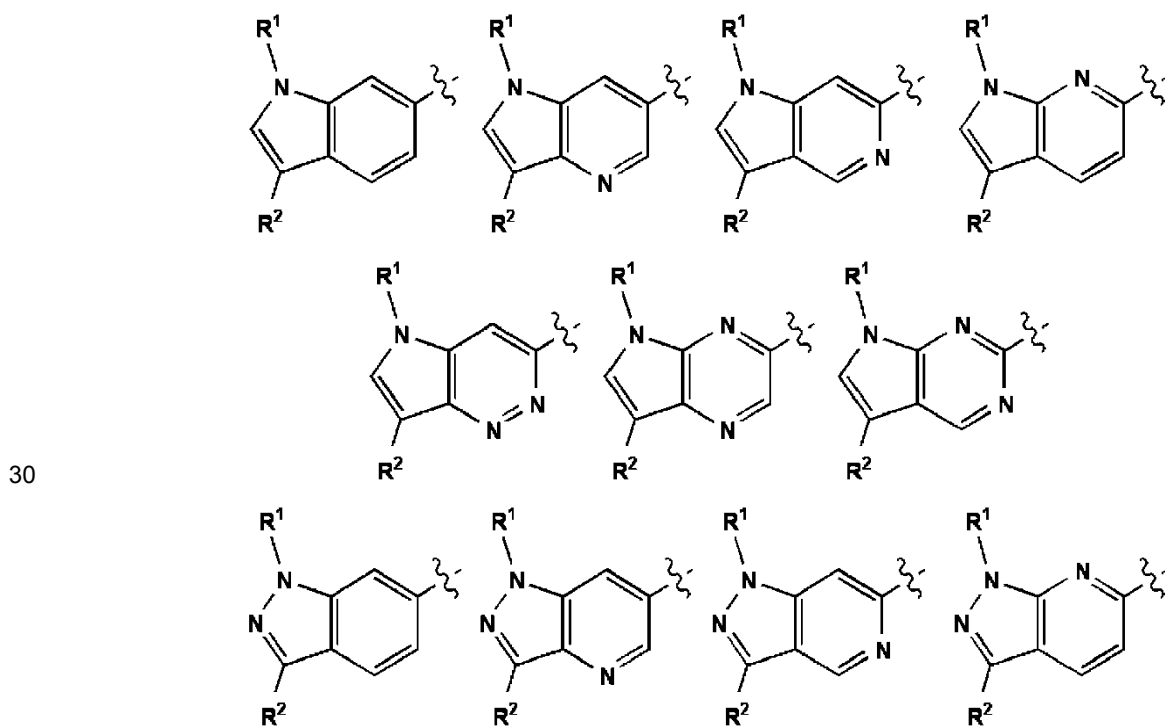
- 20 Como el grupo halo alquilo inferior para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo, etc.

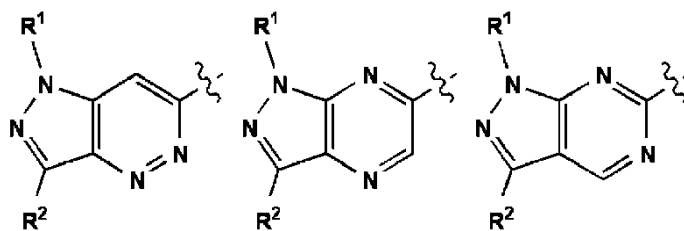
Como el grupo alcoxi inferior para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un grupo metoxi y un grupo etoxi, etc.

- 25 Como el grupo halo alcoxi inferior para el sustituyente o sustituyentes, son preferibles, por ejemplo, un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi, etc.

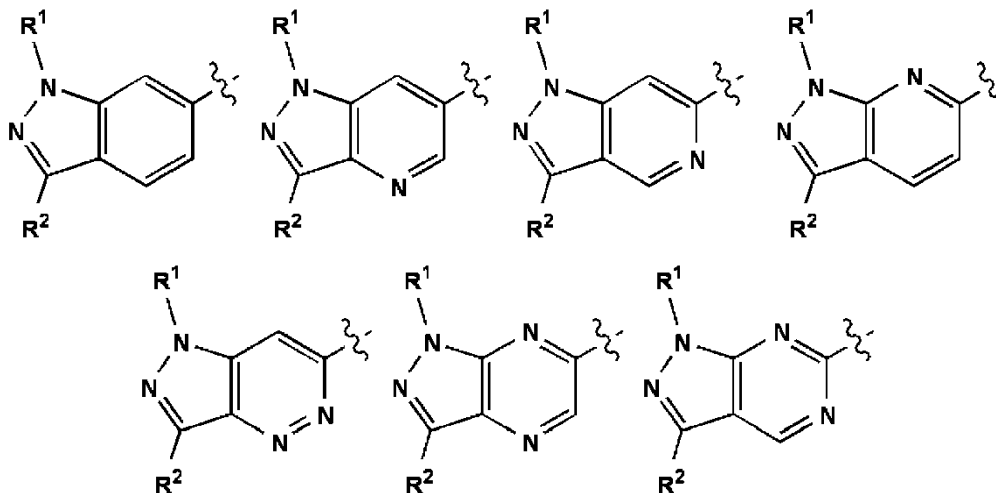
En  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$ , de 0 a 4, preferentemente de 0 a 3, especialmente preferiblemente de 0 a 2 de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son átomos de nitrógeno.

Por consiguiente, las combinaciones de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  para la fórmula general (I) se ilustran de la siguiente manera.

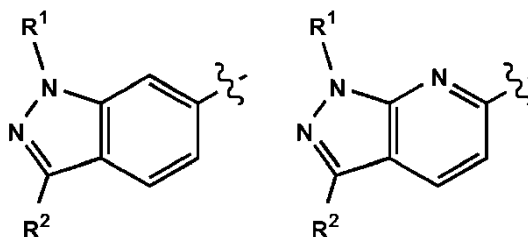




Más preferentemente, la combinación se selecciona entre cualquiera de las siguientes.

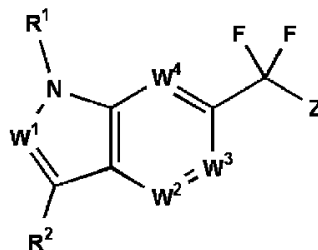


5 Las siguientes combinaciones son especialmente preferibles.



Cada uno de X e Y es un enlace sencillo.

(1) Cuando X es un enlace sencillo, e Y es un enlace sencillo, la combinación de X e Y en la fórmula general (I) se representa de la siguiente manera.



10

Z es COOH.

También pueden expresarse realizaciones preferibles de la presente invención como los siguientes apartados (1) a (9).

15

(1) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente, en donde R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>, y Q<sup>1</sup> es un grupo metileno.

(2) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o el apartado (1) mencionado anteriormente, en donde R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo cicloalquilo o un grupo hidroxil alquilo inferior.

- (3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente y los apartados (1) o (2) mencionados anteriormente, en donde X e Y son cada uno un enlace sencillo.
- 5 (4) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (3) mencionados anteriormente, en donde A<sup>1</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo naftilo opcionalmente sustituido, un grupo quinolilo opcionalmente sustituido, un grupo isoquinolilo opcionalmente sustituido, un grupo isoindolilo opcionalmente sustituido, un grupo benzotienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido.
- 10 (5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (4) mencionados anteriormente, en donde R<sup>2</sup> es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo o un átomo de cloro.
- (6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (5) mencionados anteriormente, en donde W<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno.
- 15 (7) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (6) mencionados anteriormente, en donde Z es COOH.
- (8) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (7), en donde W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son cada uno un grupo representado por la fórmula general: =CH-.
- 20 (9) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) mencionada anteriormente o uno cualquiera de los apartados (1) a (7) mencionados anteriormente, en donde W<sup>2</sup> y W<sup>3</sup> son cada uno un grupo representado por la fórmula general: =CH- y W<sup>4</sup> es un átomo de nitrógeno.

Son ejemplos específicos, los siguientes compuestos (a) a (e) y (g) a (j):

- (a) ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético (ejemplo 9)
- 25 (b) ácido [1-(2,3-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético (ejemplo 14)
- (c) ácido difluoro[1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético (ejemplo 22)
- (d) ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético (ejemplo 24)
- (e) ácido [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético (ejemplo 32)
- (g) 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzamida (ejemplo 67)
- 30 (h) 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-(hidroximetil)benzonitrilo (ejemplo 104)
- (i) 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}-3-metilbenzamida (ejemplo 110)

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente, etc. son más preferibles.

El compuesto de la presente invención puede tener un centro asimétrico, un eje quiral y un plano quiral.

- 35 El compuesto de la presente invención puede generarse como un racemato, como una mezcla racémica y como diversos diastereómeros.

Asimismo, todos los isómeros posibles incluyendo isómeros ópticos y mezclas de los mismos están cubiertos por la presente invención.

- 40 Además, los compuestos desvelados en la presente memoria descriptiva pueden estar presentes en forma de tautómeros y se pretende que, incluso en el caso cuando únicamente se representa una estructura de tautómero, ambos tipos de estructura de tautómero están abarcados por el alcance de la presente invención.

La presente invención abarca adicionalmente un N-óxido del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente en el alcance de la misma. En general, tal N-óxido puede formarse en un átomo de nitrógeno opcionalmente disponible. El N-óxido puede formarse por un medio general, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con una oxona en presencia de alúmina húmeda.

- 45 A continuación, se explicará la "sal farmacéuticamente aceptable" mencionada anteriormente.

La "sal" del compuesto de la presente invención significa una sal convencional que puede permitirse como un medicamento. Por ejemplo, en caso de que se posea un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo heteroarilo



ácido, tal como un grupo un grupo tetrazolilo, puede mencionarse una sal de adición de bases en el grupo carboxilo, grupo hidroxilo o grupo heteroarilo ácido, y en caso de poseer un grupo amino o un grupo heteroarilo básico, puede mencionarse una sal de adición de ácidos en el grupo amino o grupo heteroarilo básico.

5 Como la sal de adición de bases, se mencionan, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio; por ejemplo, sales de amonio; por ejemplo, sales de amina orgánica, tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína y sales de N,N'-dibenciletilendiamina, etc.

10 Como la sal de adición de ácidos, se mencionan, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloruros, sulfatos, nitrato, fosfato y percloratos; sales de ácido orgánico, tales como maleato, fumarato, tartrato, citrato, ascorbato y trifluoroacetato; sulfonatos, tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato, etc.

15 El método para producir la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo combinando adecuadamente métodos que se utilizan generalmente en el campo de la química de síntesis orgánica. Específicamente, se mencionan la trititación de neutralización de una solución de forma libre del compuesto de acuerdo con la presente invención con una solución alcalina o una solución ácida, etc.

20 El método para producir el éster del compuesto de acuerdo con la presente invención puede realizarse combinando adecuadamente métodos que se utilizan generalmente en el campo de la química de síntesis orgánica. Específicamente, el éster puede producirse mediante esterificación del grupo carboxi libre de acuerdo con un método convencional.

La "sal farmacéuticamente aceptable" de la presente invención también incluye un solvato con agua o un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol.

25 A continuación, se explicarán específicamente los métodos de producción de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos métodos de producción. En la producción del compuesto de la presente invención, el orden de las reacciones puede modificarse adecuadamente. Las reacciones pueden realizarse desde una etapa o sitio que se considere que es razonable.

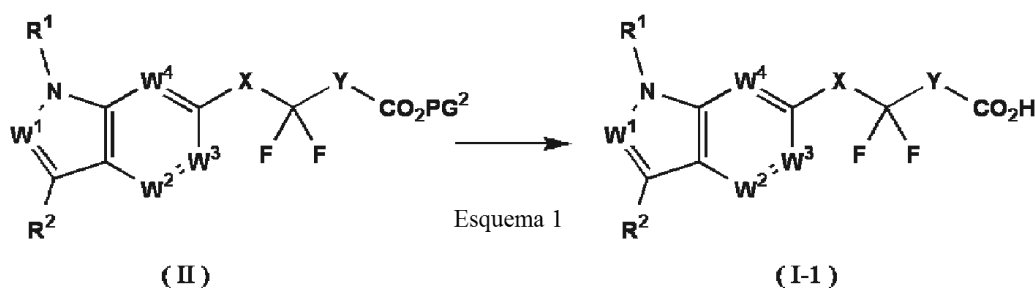
30 Asimismo, puede insertarse adecuadamente una etapa de convertir sustituyentes (conversión o modificación adicional de sustituyentes) entre las etapas respectivas. En caso de que esté presente un grupo funcional reactivo, puede realizarse adecuadamente protección o desprotección. Asimismo, para promover el progreso de la reacción, pueden utilizarse adecuadamente reactivos distintos de los reactivos ilustrados. Para el calentamiento en cada reacción, puede realizarse irradiación de microondas según sea necesario. Asimismo, los compuestos de material de partida no descritos para los métodos de producción son compuestos disponibles en el mercado o compuestos que pueden prepararse fácilmente combinando reacciones de síntesis conocidas.

35 El compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y purificarse por métodos comunes utilizados convencionalmente, tales como cristalización, recristalización, cromatografía en columna y HPLC preparativa, y en determinados casos, el compuesto puede proceder al siguiente proceso sin aislamiento ni purificación.

En los siguientes métodos de producción, la "temperatura ambiente" significa de 1 a 40 °C.

El siguiente Esquema 1 es un método de síntesis general para un compuesto en donde Z es ácido carboxílico en el compuesto de la fórmula (I) (fórmula (I-1)).

Esquema 1: un método para producir un compuesto de la fórmula (I-1) a partir de un compuesto de la fórmula (II)



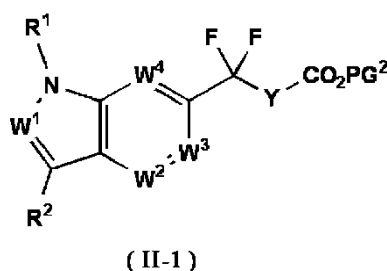
40 El compuesto de la fórmula (I-1) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han

definido anteriormente] puede obtenerse retirando el grupo protector PG<sup>2</sup> del compuesto representado por la fórmula (II) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente, y PG<sup>2</sup> es un grupo protector].

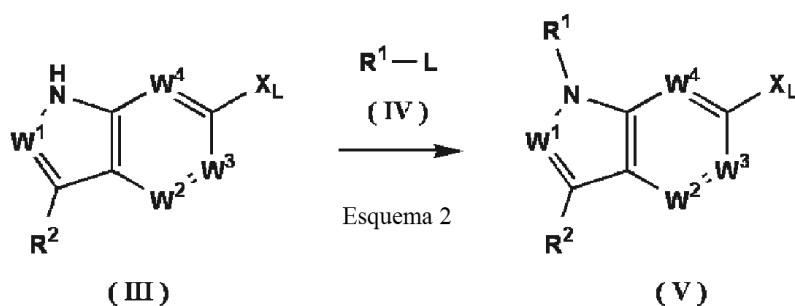
5 El grupo protector PG<sup>2</sup> en la fórmula (II) mencionada anteriormente no está limitado específicamente, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo terc-butilo; un grupo halo alquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; un grupo alqueno inferior, tal como un grupo alilo; un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrido y un grupo tritilo, etc., y son especialmente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrido, etc.

10 El método para retirar el grupo protector difiere dependiendo de la clase del grupo protector y la estabilidad del compuesto pretendido (I-1) y similares, y se realiza, por ejemplo, de acuerdo con un método descrito en un documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999] o métodos equivalente al mismo, es decir, por ejemplo, solvólisis usando un ácido o una base, especialmente, por ejemplo, un método de hacer reaccionar de 0,01 mol a una cantidad en gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico y similares, o de un mol igual a una cantidad en gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y similares; reducción química usando un compuesto metálico hidrogenado, y similares, o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney, y similares; y similares.

20 Los siguientes Esquemas 2 a 5 son métodos generales para sintetizar un compuesto en donde X es un enlace sencillo en el compuesto de la fórmula (II) (fórmula (II-1)).



Esquema 2: un método para producir un compuesto de la fórmula (V) a partir de un compuesto de la fórmula (III)



25 El compuesto de la fórmula (V) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y X<sub>L</sub> es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] puede obtenerse mediante una reacción de alquilación del compuesto de la fórmula (III) mencionada anteriormente [en donde R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y X<sub>L</sub> es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] con el compuesto de la fórmula (IV) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup> es como se han definido anteriormente, y L representa un grupo saliente] en presencia de una base.

30 El grupo saliente L de la fórmula (IV) mencionada anteriormente no está especialmente limitado, siempre y cuando este salga mediante la reacción con el compuesto (III) mencionado anteriormente para formar el compuesto (V), y como el grupo saliente, se menciona un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares), un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, y similares, y son preferibles un átomo de bromo, un átomo de cloro, un grupo p-toluenosulfonilo, y similares.

En la reacción, habitualmente se usan de 1 a 10 mol, y preferiblemente 1 a 3 mol del compuesto (IV) con respecto a 1 mol del compuesto (III).

Los ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, fluoruro de cesio, hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, hidróxido potásico, etc., y son preferibles carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidróxido potásico, y similares.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 5 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (III).

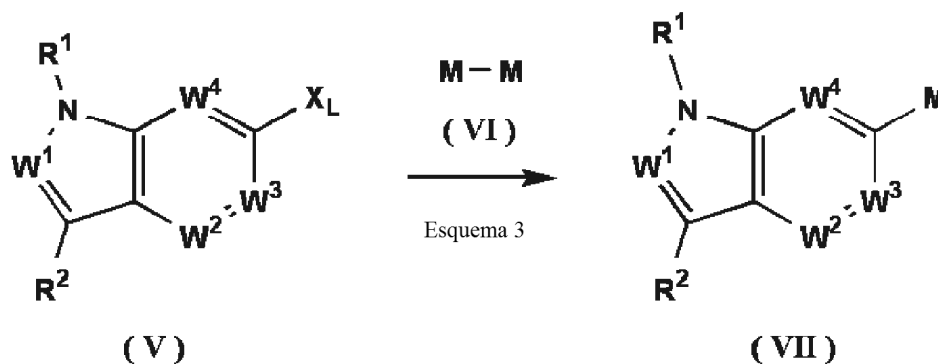
La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 160 °C, preferiblemente de 25 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y son preferibles disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, metiletilcetona y acetonitrilo.

Como un compuesto de fórmula(III), se mencionan, por ejemplo, 6-bromoindol, 6-bromo-3-metilindol, 6-bromo-3-etilindol, 6-bromoindazol, 6-bromo-3-metil-1H-indazol, 6-bromo-3-etil-1H-indazol, 6-bromo-3-propil-1H-indazol, 6-bromo-3-isopropil-1H-indazol, 6-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol, 6-bromo-1H-indazol-3-carbonitrilo, 6-bromo-3-cloro-1H-indazol, 6-bromo-3-yodo-1H-indazol, 6-bromo-3-trifluorometil-1H-indazol, 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 6-bromo-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 6-bromo-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina y 6-cloro-5-metoxi-3-metil-1H-indazol o 6-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, etc. El compuesto de la fórmula (III) puede usarse como un producto disponible en el mercado, o puede obtenerse mediante una combinación adecuada de métodos conocidos o los métodos descritos en los Ejemplos o métodos similares según sea necesario.

Esquema 3: un método para producir un compuesto de la fórmula (VII) a partir de un compuesto de la fórmula (V)



El compuesto de la fórmula (VII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y M es boro, estaño, y similares] puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula (V) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, X<sub>L</sub> es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] y la fórmula (VI) mencionada anteriormente [en donde M es pinacolborano, un trialquilestaño, y similares]. Más específicamente, el compuesto (VII) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (V) y el compuesto (VI) en presencia de un catalizador de paladio (adicionalmente, un ligando de fosfina y una base según sea necesario).

En la reacción, habitualmente se usan de 1 a 10 mol, y preferiblemente 1 a 3 mol del compuesto (VI) con respecto a 1 mol del compuesto (V).

Como el compuesto (VI), se mencionan, por ejemplo, bis(trimetilestaño), bis(trietilestaño), bis(tributilestaño), bispinacolatodiboro, etc.

Como la base utilizada, se mencionan acetato de potasio, trietilamina, etc. según sean necesarias.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (V).

Como el catalizador de paladio utilizado, se mencionan, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.

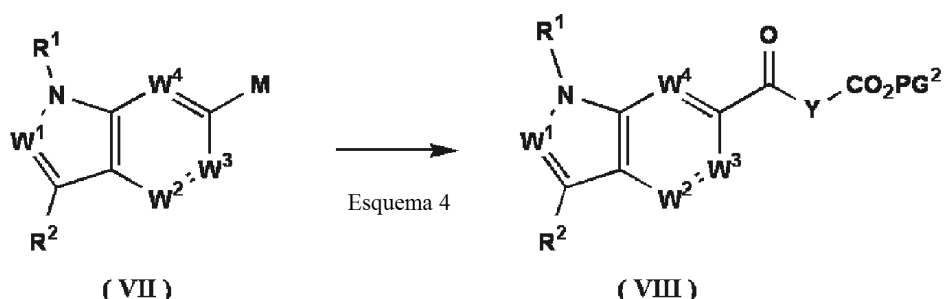
En la reacción, normalmente se utilizan de 0,01 a 0,5 mol, y preferiblemente de 0,05 a 0,2 mol del catalizador de paladio con respecto a 1 mol del compuesto (V).

- 5 Como un ligando de fosfina utilizado, se mencionan PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, P(terc-Bu)<sub>3</sub>, 2-[di(terc-butil)fosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[di(terc-butil)fosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 2-[díciclohexilfosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[díciclohexilfosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis[di(terc-butilfosfino)]ferroceno, etc.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 130 °C.

- 10 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y son preferibles disolventes, tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo o tolueno.

Esquema 4: un método para producir un compuesto de la fórmula (VIII) a partir de un compuesto de la fórmula (VII)



- 15 El compuesto de la fórmula (VIII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup> e Y son como se han definido anteriormente, y PG<sup>2</sup> representa un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula (VII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y M es boro, estaño, y similares] con un cloruro de ácido. Más específicamente, el compuesto (VIII) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (VII) y el cloruro de ácido en presencia de un catalizador de paladio (adicionalmente, un ligando de fosfina y una base según sea necesario).

- 20 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del cloruro de ácido con respecto a 1 mol del compuesto (VII).

Como el cloruro de ácido, se mencionan, por ejemplo, monometilcloruro del ácido succínico, monoetilcloruro del ácido succínico, cloroglixilato de etilo, etc.

El PG<sup>2</sup> en la fórmula (VIII) es un grupo obtenido a partir del cloruro de ácido, y por ejemplo, se mencionan un grupo metilo, un grupo etilo, etc.

- 25 Como la base utilizada, se mencionan trietilamina, diisopropilamina, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (VII).

Como el catalizador de paladio utilizado, se mencionan, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.

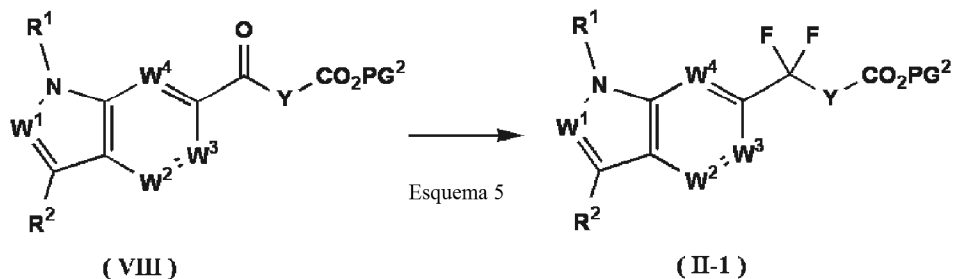
- 30 En la reacción, normalmente se utilizan de 0,01 a 0,5 mol, y preferiblemente de 0,05 a 0,2 mol del catalizador de paladio con respecto a 1 mol del compuesto (VII).

Como un ligando de fosfina utilizado, se mencionan PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, P(terc-Bu)<sub>3</sub>, 2-[di(terc-butil)fosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[di(terc-butil)fosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 2-[díciclohexilfosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[díciclohexilfosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis[di(terc-butilfosfino)]ferroceno, etc.

- 35 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 130 °C.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y son preferibles disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y tolueno.

Esquema 5: un método para producir un compuesto de la fórmula (II-1) a partir de un compuesto de la fórmula (VIII)



El compuesto de la fórmula (II-1) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^2$  es un grupo protector] puede obtenerse mediante fluoración del compuesto representado por la fórmula (VIII) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^2$  es un grupo protector]. Más específicamente, el compuesto (II-1) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST).

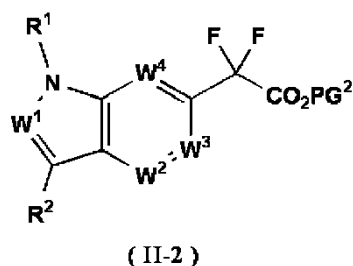
En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del agente de fluoración con respecto a 1 mol del compuesto (VIII).

Como un agente de fluoración, se mencionan trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfonio, tetrafluoroborato de morfolinodifluorosulfonio, trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilazufre, etc.

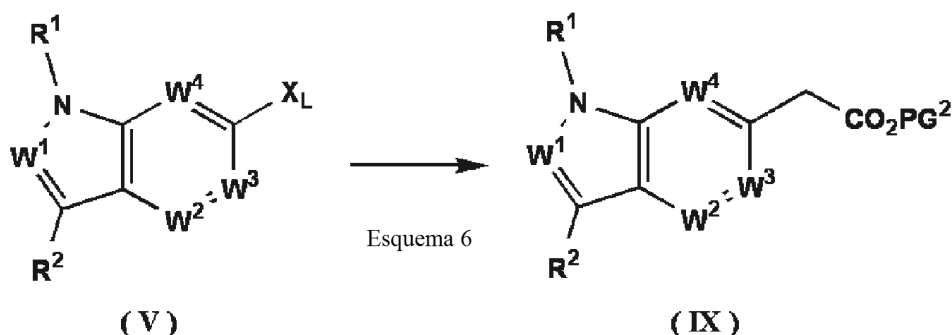
La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 130 °C.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o tolueno.

Los siguientes Esquemas 6 a 7 son métodos generales para la síntesis de un compuesto en donde  $X$  e  $Y$  son cada uno un enlace sencillo en el compuesto de la fórmula (II) (fórmula (II-2)).

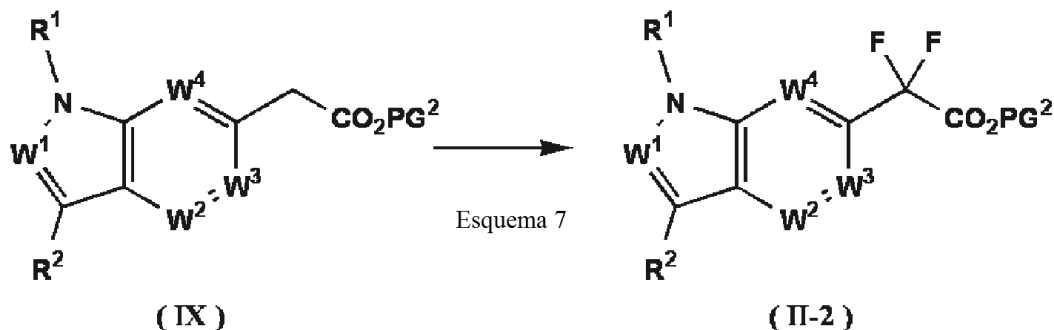


Esquema 6: un método para producir un compuesto de la fórmula (IX) a partir de un compuesto de la fórmula (V)



- El compuesto de la fórmula (IX) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>2</sup> es un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (V) [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y X<sub>L</sub> es un átomo de halógeno, o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] y un compuesto de cinc orgánico. Más específicamente, el compuesto (IX) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (V) con un compuesto de cinc orgánico, tal como un agente de Reformatsky, en presencia de un catalizador de paladio (adicionalmente, un ligando de fosfina según sea necesario).
- En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del compuesto de cinc orgánico con respecto a 1 mol del compuesto (V).
- 10 Como un compuesto de organocinc, se mencionan cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc, un bromuro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc, cloruro de 2-etoxi-2-oxoetilcinc, un bromuro de 2-etoxi-2-oxoetilcinc, etc.
- Como el catalizador de paladio utilizado, se mencionan, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.
- En la reacción, normalmente se utilizan de 0,01 a 0,5 mol, y preferiblemente de 0,05 a 0,2 mol del catalizador de paladio con respecto a 1 mol del compuesto (V).
- 15 Como un ligando de fosfina utilizado, se mencionan PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, P(terc-Bu)<sub>3</sub>, 2-[di(terc-butil)fosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[di(terc-butil)fosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 2-[diciclohexilfosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[diciclohexilfosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis[di(terc-butil)fosfino]ferroceno, pentafenil(di-terc-butil)fosfino)ferroceno, etc.
- 20 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 130 °C.
- El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o tolueno.
- Asimismo, el compuesto de la fórmula (IX) mencionada anteriormente también puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula (V) mencionada anteriormente con un éster de ácido acético. Más específicamente, el compuesto (IX) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (V) con el éster de ácido acético en presencia de una base y un catalizador de paladio (adicionalmente, un ligando de fosfina según sea necesario).
- 25 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del éster de ácido acético con respecto a 1 mol del compuesto (V).
- Como el éster de ácido acético, se mencionan, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de terc-butilo, etc.
- Como una base utilizada, se mencionan diciclohexilamida de litio, diciclohexilamida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, diisopropilamida de litio, etc.
- 35 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (V).
- Como el catalizador de paladio utilizado, se mencionan, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.
- En la reacción, normalmente se utilizan de 0,01 a 0,5 mol, y preferiblemente de 0,05 a 0,2 mol del catalizador de paladio con respecto a 1 mol del compuesto (V).
- 40 Como un ligando de fosfina utilizado, se mencionan PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, P(terc-Bu)<sub>3</sub>, 2-[di(terc-butil)fosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[di(terc-butil)fosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-[di(terc-butil)fosfino]ferroceno, 2-[diciclohexilfosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[diciclohexilfosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, etc.
- La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.
- 45 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ciclohexano, 1,3-dimetilbenceno, acetonitrilo o tolueno.

Esquema 7: un método para producir un compuesto de la fórmula (II-2) a partir de un compuesto de la fórmula (IX)



5 El compuesto de la fórmula (II-2) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^2$  es un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de fluoración del compuesto representado por la fórmula (IX) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^2$  es un grupo protector]. Más específicamente, el compuesto (II-2) puede obtenerse haciendo reaccionar el agente de fluoración con el compuesto (IX) en presencia de una base.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del agente de fluoración con respecto a 1 mol del compuesto (IX).

10 Como el agente de fluoración utilizado, se mencionan N-fluorobencenosulfonimida (NFSI), 1,1-dióxido de 2-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol, etc.

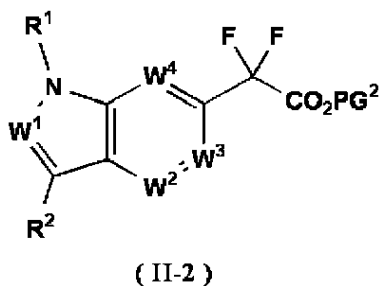
Como una base utilizada, se mencionan dicalohexilamida de litio, dicalohexilamida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, diisopropilamida de litio, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (IX).

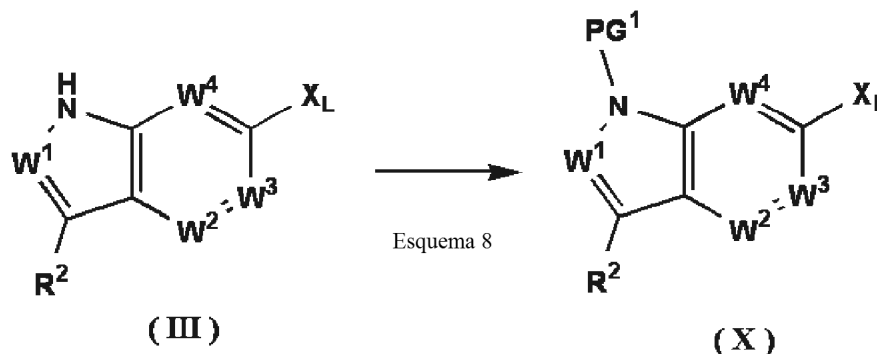
15 La temperatura de reacción es generalmente de  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o tolueno.

20 Los siguientes Esquemas 8 a 11 son otros métodos para la síntesis de un compuesto en donde X e Y son cada uno un enlace sencillo en el compuesto de la fórmula (II) (fórmula (II-2)).



Esquema 8: un método para producir un compuesto de la fórmula (X) a partir de un compuesto de la fórmula (III)

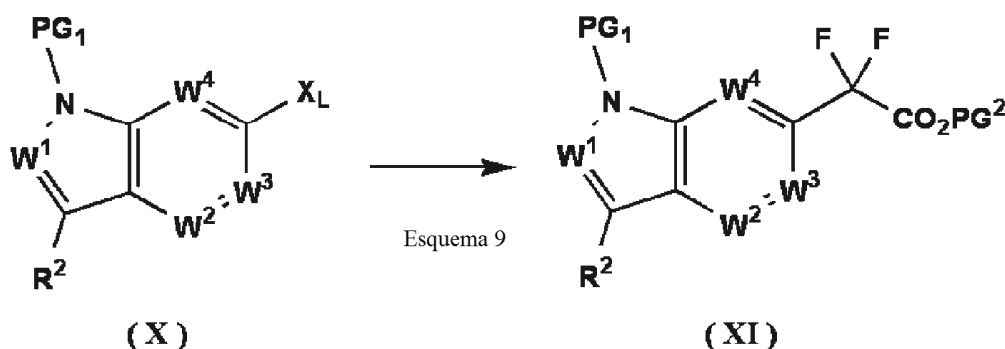


El compuesto de la fórmula (X) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente,  $PG^1$  es un grupo protector, y  $X_L$  es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] puede obtenerse protegiendo un compuesto de la fórmula (III) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente,  $X_L$  es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] con un grupo protector  $PG^1$ .

El grupo protector  $PG^1$  en la fórmula (X) mencionada anteriormente no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcanoilo inferior, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, etc.; por ejemplo, un grupo benzoilo; por ejemplo, un grupo aril alcanoilo, tal como un grupo fenilacetilo, un grupo fenoxiacetilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcoxi carbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo oxycarbonilo, tal como un grupo bencilo oxycarbonilo, un grupo p-nitrobencilo oxycarbonilo, y un grupo fenilo oxycarbonilo, etc.; por ejemplo, un grupo alquilo sililo inferior, tal como un grupo trimetilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, etc.; por ejemplo, un grupo tetrahidropirano; por ejemplo, un grupo trimetilsiletoximetilo; por ejemplo, un grupo alquilo sulfonilo inferior, tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aril sulfonilo, tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, etc., y especialmente son preferibles un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, etc.

El método para introducir el grupo protector difiere dependiendo de la clase del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, etc., y la síntesis puede realizarse de acuerdo con un método descrito en un documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons (1999)] o un método similar.

Esquema 9: un método para producir un compuesto de la fórmula (XI) a partir de un compuesto de la fórmula (X)

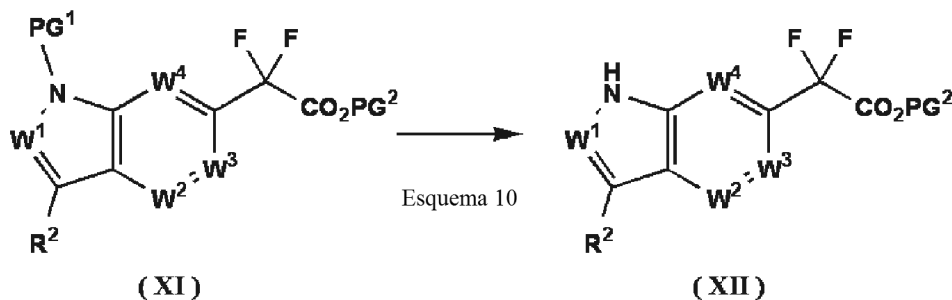


El compuesto de la fórmula (XI) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^2$  son un grupo protector] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (X) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$



es un grupo protector,  $X_L$  es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] por un método similar al de los métodos de producción descritos en los Esquemas 6 y 7.

Esquema 10: un método para producir un compuesto de la fórmula (XII) a partir de un compuesto de la fórmula (XI)



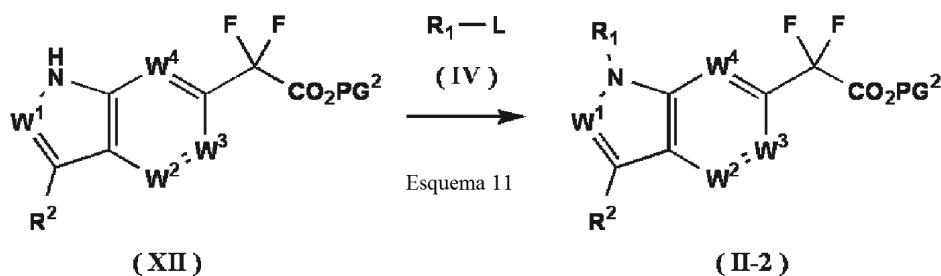
5 El compuesto de la fórmula (XII) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^2$  es un grupo protector] puede obtenerse retirando el grupo protector  $PG^1$  del compuesto representado por la fórmula (XI) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^2$  es un grupo protector].

10 El grupo protector  $PG^1$  de la fórmula mencionada anteriormente (XI) no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrido, un grupo tritilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcanilo inferior, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, etc.; por ejemplo, un grupo benzoilo; por ejemplo, un grupo aril alcanilo, tal como un grupo fenilacetilo, un grupo fenoxiacetilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcoxi carbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxycarbonilo, un grupo feniloxycarbonilo, etc.; por ejemplo, se mencionan un grupo alquil sililo inferior, tal como un grupo trimetilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, etc.; por ejemplo, un grupo tetrahidropirano; por ejemplo, un grupo trimetilsililetoximetilo; por ejemplo, un grupo alquil sulfonilo inferior, tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aril sulfonilo, tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, etc., y especialmente son preferibles un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, etc.

25 El método para retirar el grupo protector difiere dependiendo de la clase del grupo protector y la estabilidad del compuesto pretendido (XII) y similares, y se realiza, por ejemplo, solvólisis, usando, por ejemplo, un ácido o una base, de acuerdo con un método descrito en un documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999] o métodos equivalente al mismo, es decir, por ejemplo, un método que incluye hacer reaccionar de 0,01 mol a una cantidad en gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, y similares, o desde una cantidad mol igual a una cantidad en gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y similares; reducción química usando un compuesto metálico hidrogenado, y similares, o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney, y similares; y similares.

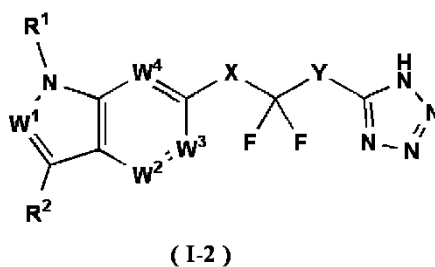
30 Dependiendo de la condición de reacción para la retirada del grupo protector  $PG^1$  mencionado anteriormente, el grupo protector  $PG^2$  se retira simultáneamente en algunos casos. En tales casos, el compuesto (XII) puede obtenerse protegiendo adecuadamente el ácido carboxílico con el grupo protector  $PG^2$ .

Esquema 11: un método para producir un compuesto de la fórmula (II-2) a partir de un compuesto de la fórmula (XII)

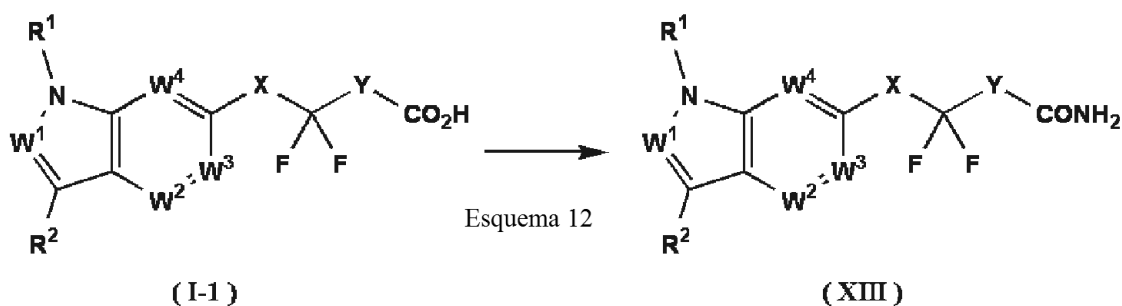


5 El compuesto de la fórmula (II-2) mencionada anteriormente [en donde R¹, R², W¹, W², W³ y W⁴ son como se han definido anteriormente, y PG² es un grupo protector] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XII) mencionada anteriormente [en donde R², W¹, W², W³ y W⁴ son como se han definido anteriormente, y PG² es un grupo protector] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 2.

Los siguientes Esquemas 12 a 14 muestran un método general para la síntesis de un compuesto en donde Z es un grupo 5-tetrazolilo en el compuesto de la fórmula (I) (fórmula (I-2)).



Esquema 12: un método para producir un compuesto de la fórmula (XIII) a partir de un compuesto de la fórmula (I-1)



10 El compuesto de la fórmula (XIII) mencionada anteriormente [en donde R¹, R², W¹, W², W³, W⁴, X e Y son como se han definido anteriormente] puede obtenerse mediante amidación del compuesto representado por la fórmula (I-1) mencionada anteriormente [en donde R¹, R², W¹, W², W³, W⁴, X e Y son como se han definido anteriormente].

Más específicamente, el compuesto (XIII) que tiene un grupo amida puede prepararse haciendo reaccionar un cloruro de ácido correspondiente, que obtiene haciendo reaccionar con un agente de halogenación, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, con un amoníaco acuoso.

15 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del agente de halogenación con respecto a 1 mol del compuesto (I-1).

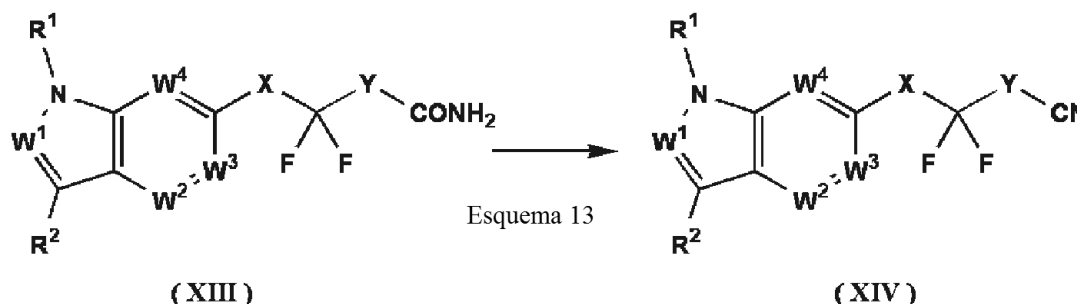
Como el agente de halogenación, se mencionan, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de sulfurilo, etc.

20 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la

reacción, y es preferiblemente un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dioxano o tolueno.

Esquema 13: un método para producir un compuesto de la fórmula (XIV) a partir de un compuesto de la fórmula (XIII)



5 El compuesto de la fórmula (XIV) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $X$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente] puede obtenerse mediante deshidratación del compuesto representado por la fórmula (XIII) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $X$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente]. Más específicamente, el compuesto (XIV) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto que tiene un grupo amida (XIII) en presencia de un agente de deshidratación, tal como cloruro de tionilo.

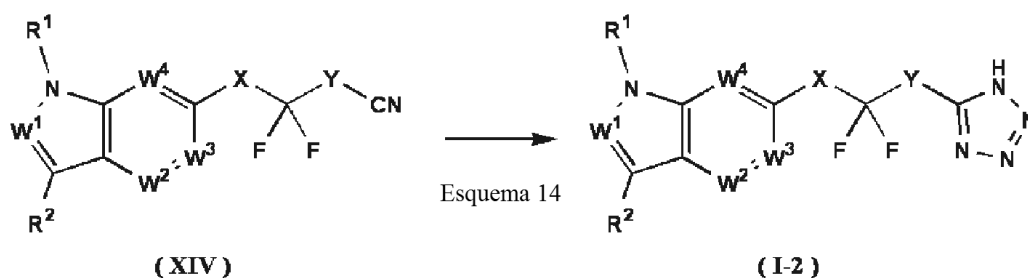
10 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del agente de deshidratación con respecto a 1 mol del compuesto (XIII).

Con respecto al agente de deshidratación, se mencionan, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro cianúrico, pentaóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético, oxiclorigenio de fósforo, etc.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

15 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo o tolueno.

Esquema 14: un método para producir un compuesto de la fórmula (I-2) a partir de un compuesto de la fórmula (XIV)



20 El compuesto de la fórmula (I-2) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $X$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente] puede obtenerse mediante una reacción del compuesto representado por la fórmula (XIV) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $X$  e  $Y$  son como se han definido anteriormente] y una azida. Más específicamente, el compuesto (I-2) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto que tiene un grupo ciano (XIV) con una azida, tal como azida sódica (adicionalmente, una sal o un ácido de Lewis según sea necesario).

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la azida con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

25 Como la azida, se mencionan, por ejemplo, azidas de metal alcalino, tales como azida de litio, azida sódica y azida potásica; azidas de trialquilestaño, tales como azida de trioctilestaño; o azida de hidrógeno, etc.

Como el ácido de Lewis y la sal utilizados, se mencionan cloruro de amonio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro

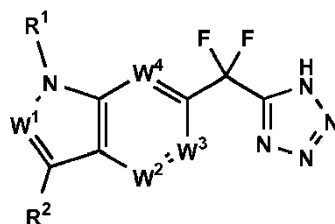
de aluminio, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la sal con respecto a 1 mol del compuesto (XIV).

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 100 °C a 170 °C.

- 5 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, agua, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tolueno.

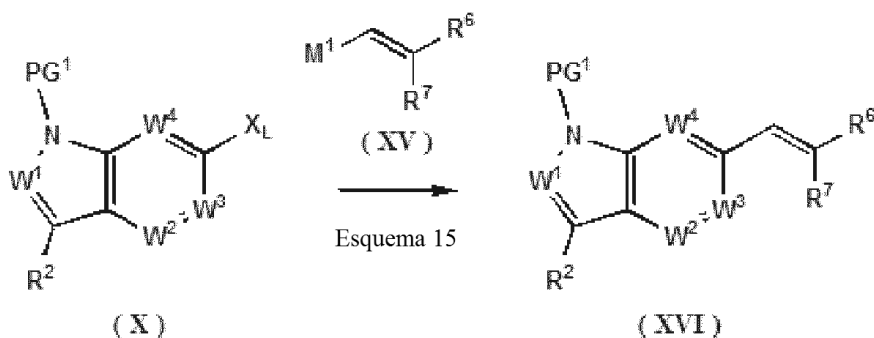
Los siguientes Esquemas 15 a 22 son métodos generales para la síntesis de un compuesto en donde X e Y son cada uno un enlace sencillo en el compuesto de la fórmula (I-2) (fórmula (I-3)).



(I-3)

10

Esquema 15: un método para producir un compuesto de la fórmula (XVI) a partir de un compuesto de la fórmula (X)



(X)

(XVI)

15

20

El compuesto de la fórmula (XVI) mencionada anteriormente [en donde R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>1</sup> representa un grupo protector, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, y similares] puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto representado por la fórmula (X) mencionada anteriormente [en donde R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>1</sup> representa un grupo protector, X<sub>L</sub> es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares] y el compuesto representado por la fórmula (XV) mencionada anteriormente [en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, y similares, y M<sup>1</sup> es boro, estaño, y similares]. Más específicamente, el compuesto (XVI) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (X), que tiene un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares, con el compuesto de boro orgánico o compuesto de estaño orgánico, y similares, representado por la fórmula (XV) mencionada anteriormente, en presencia de una base y un catalizador de paladio (adicionalmente, un ligando de fosfina según sea necesario).

25

En la reacción, habitualmente se usan de 1 a 10 mol, y preferiblemente 1 a 3 mol del compuesto (XV) con respecto a 1 mol del compuesto (X).

Como el compuesto (XV), se mencionan, por ejemplo, viniltrifluoroborato potásico, tributivinilestaño, etc.

Como base, se mencionan trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro de cesio, cloruro de litio, etc.

30

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (X).

As un catalizador de paladio, se mencionan, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

PdCl<sub>2</sub>(dppf), etc.

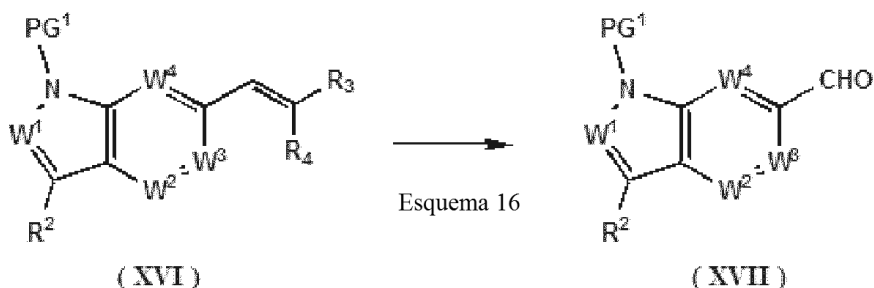
En la reacción, normalmente se utilizan de 0,01 a 0,5 mol, y preferiblemente de 0,05 a 0,2 mol del catalizador de paladio con respecto a 1 mol del compuesto (X).

5 Como ligando de fosfina, se mencionan PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, P(terc-Bu)<sub>3</sub>, 2-[di(terc-butil)fosfino]-1,1'-bifenilo, 2-[di(terc-butil)fosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, 2-[dicrohexilfosfino]-1,1'-bifenilo, 2-dicrohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-dicrohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-[dicrohexilfosfino]-2'-dimetilamino-1,1'-bifenilo, etc.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 130 °C.

10 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *terc*-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, acetonitrilo o tolueno.

Esquema 16: un método para producir un compuesto de la fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (XVI)



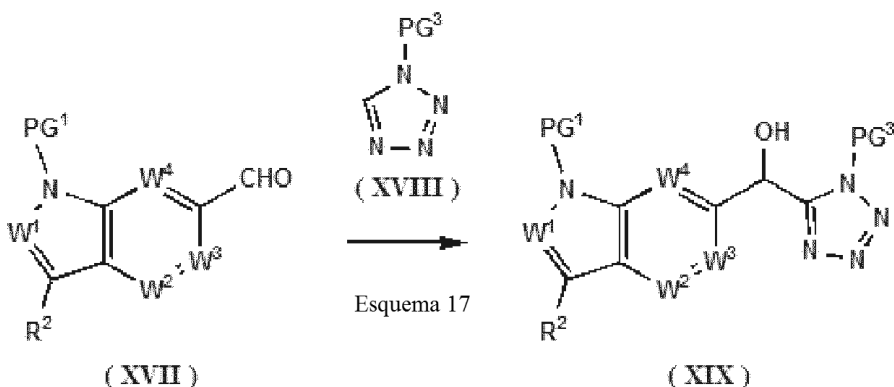
15 El compuesto de la fórmula (XVII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>1</sup> es un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula (XVI) mencionada anteriormente [en donde R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>1</sup> representa un grupo protector, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, y similares]. Por ejemplo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (XVI) con tetraóxido de osmio y peryodato sódico en un disolvente mixto de *terc*-butanol y agua.

20 En la reacción, normalmente se utilizan de 0,0001 a 1 mol, y preferiblemente de 0,01 a 1 mol del tetraóxido de osmio con respecto a 1 mol del compuesto (XVI). En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 5 mol de la peryodato sódico con respecto a 1 mol del compuesto (XVI).

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente soluble en agua, tal como *terc*-butanol, dioxano o acetona, y similares.

Esquema 17: un método para producir un compuesto de la fórmula (XIX) a partir de un compuesto de la fórmula (XVII)



5 El compuesto de la fórmula (XIX) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (XVII) [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  es un grupo protector] con un agente nucleófilo preparado a partir de un compuesto de la fórmula mencionada anteriormente (XVIII) [en donde  $PG^3$  es un grupo protector] y una base.

10 El grupo protector  $PG^3$  en la fórmula (XVIII) mencionada anteriormente y la fórmula (XIX) mencionada anteriormente no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo terc-butilo; por ejemplo, un grupo halo alquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; por ejemplo, un grupo alquenilo inferior, tal como un grupo alilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo, etc., y son especialmente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrilo, etc.

En la reacción, habitualmente se usan de 1 a 10 mol, y preferiblemente 1 a 3 mol del compuesto (XVIII) con respecto a 1 mol del compuesto (XVII).

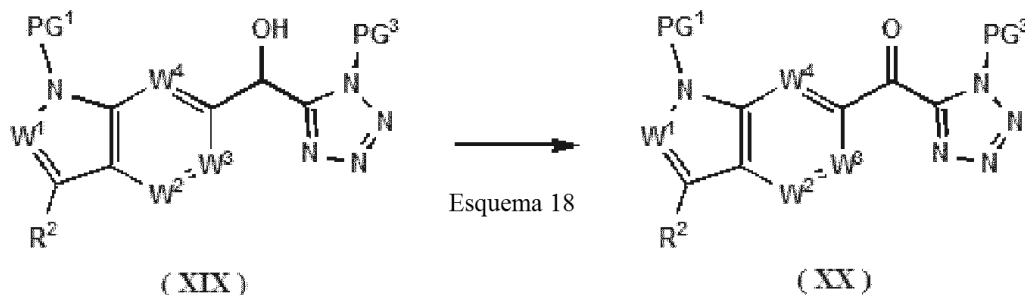
15 Como base, se mencionan n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, dicitclohexilamida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica y hexametildisilazida potásica, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (XVII).

La temperatura de reacción es generalmente de  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ .

20 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tolueno.

Esquema 18: un método para producir un compuesto de la fórmula (XX) a partir de un compuesto de la fórmula (XIX)



25 El compuesto de la fórmula (XX) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula (XIX) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector].

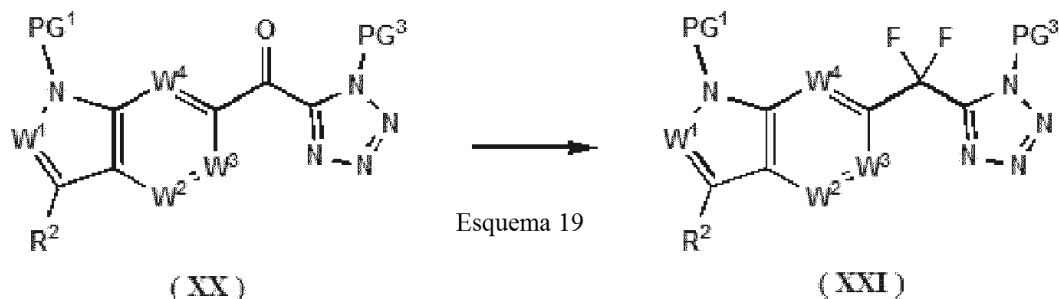
30 Como agente de oxidación, se mencionan, por ejemplo, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin: DMP), ácido 2-yodooxibenzoico (IBX), dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), dicromato de piridinio (PDC) y clorocromato de piridinio (PCC). Asimismo, también pueden utilizarse en esta reacción un oxidante preparado a partir de dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo o un complejo de trióxido de azufre-piridina, y similares.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del oxidante con respecto a 1 mol del compuesto (XIX).

35 La temperatura de reacción es generalmente de  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

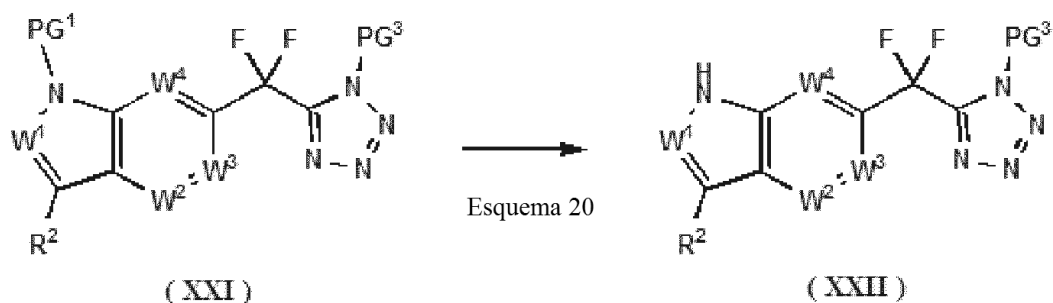
El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, metil etil cetona o acetonitrilo.

Esquema 19: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXI) a partir de un compuesto de la fórmula (XX)



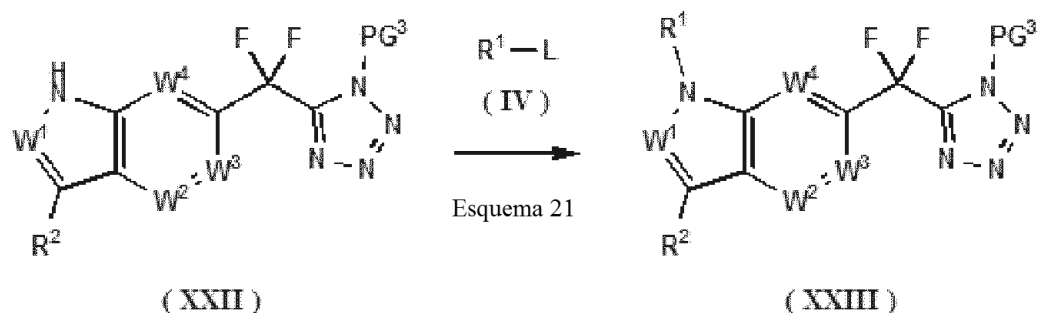
5 El compuesto de la fórmula (XXI) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XX) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 5.

Esquema 20: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXII) a partir de un compuesto de la fórmula (XXI)



10 El compuesto de la fórmula (XXII) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^3$  es un grupo protector] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XXI) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^1$  y  $PG^3$  son cada uno un grupo protector] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 10.

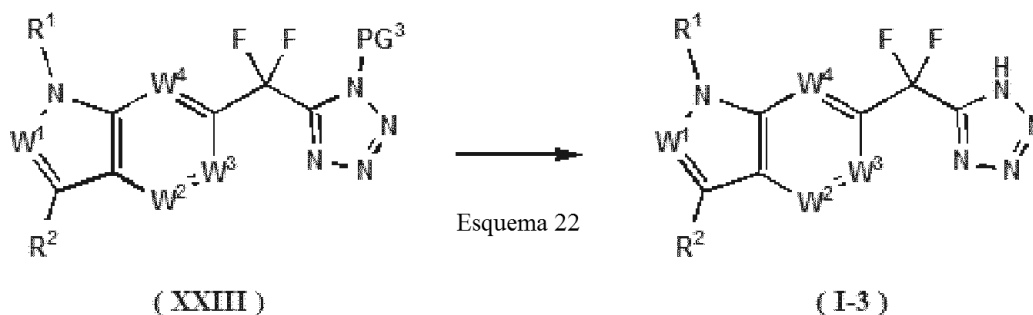
Esquema 21: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXIII) a partir de un compuesto de la fórmula (XXII)



15 El compuesto de la fórmula (XXIII) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y  $PG^3$  es un grupo protector] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XXII) mencionada anteriormente [en donde  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son como se han definido anteriormente, y

PG<sup>3</sup> es un grupo protector] y el compuesto representado por la fórmula (IV) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y L es un grupo saliente] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 2.

Esquema 22: un método para producir un compuesto de la fórmula (I-3) a partir de un compuesto de la fórmula (XXIII)



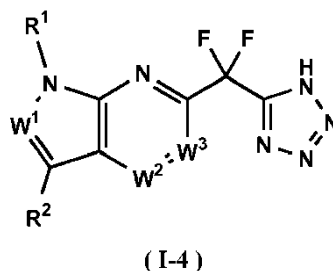
5

El compuesto de la fórmula (I-3) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente] puede obtenerse retirando el grupo protector PG<sup>3</sup> de un compuesto de la fórmula (XXIII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente, y PG<sup>3</sup> es un grupo protector].

10 El grupo protector PG<sup>3</sup> de la fórmula mencionada anteriormente (XXIII) no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo; por ejemplo, un grupo halo alquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; por ejemplo, un grupo alqueno inferior, tal como un grupo alilo; por ejemplo, un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo y un grupo tritilo, etc., y son especialmente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrilo, etc.

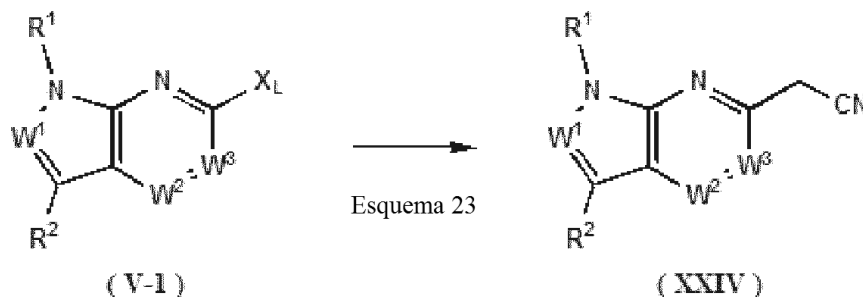
15 El método para retirar un grupo protector difiere dependiendo de la clase del grupo protector y la estabilidad del compuesto pretendido (I-3) y similares, y se realiza, por ejemplo, solvólisis, usando, por ejemplo, un ácido o una base de acuerdo con un método descrito en un documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999] o métodos equivalente al mismo, es decir, por ejemplo, un método que incluye hacer reaccionar de 0,01 mol a una cantidad en gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, y similares, o desde una cantidad mol equivalente a una cantidad en gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y similares; reducción química usando un complejo metálico hidrogenado, y similares, o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney, y similares; y similares.

20 Los siguientes Esquemas 23 a 25 son métodos generales para la síntesis de un compuesto en donde W<sup>4</sup> es un átomo de nitrógeno, y X e Y son cada uno un enlace sencillo en el compuesto de la fórmula (I-2) (fórmula (I-4)).





Esquema 23: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXIV) a partir de un compuesto de la fórmula (V-1)



El compuesto de la fórmula (XXIV) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (V-1) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente, y  $X_L$  es un átomo de halógeno y similares] con un agente nucleófilo preparado a partir de acetonitrilo y una base.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 20 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del acetonitrilo con respecto a 1 mol del compuesto (V-1).

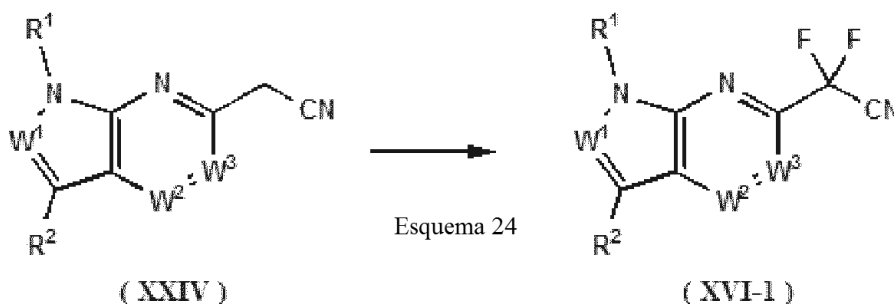
Como base, se mencionan n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, diisopropilamida de litio, dicitohexilamida de litio, dicitohexilamida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, hidruro sódico, hidruro potásico, etc., y son preferibles hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica y hexametildisilazida potásica, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 20 mol, y preferiblemente de 1 a 6 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (V-1).

La temperatura de reacción es generalmente de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

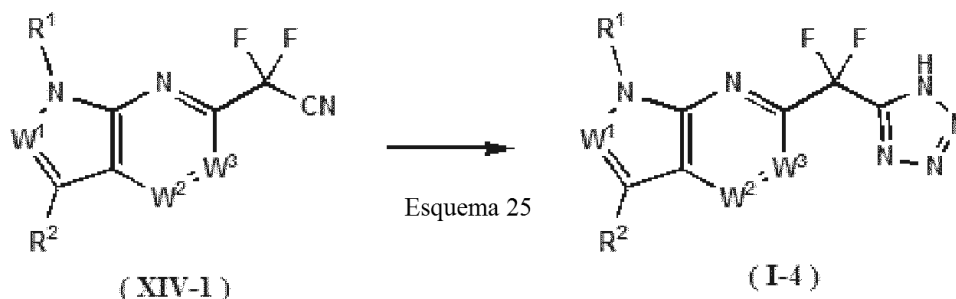
El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tolueno.

Esquema 24: un método para producir un compuesto de la fórmula (XVI-1) a partir de un compuesto de la fórmula (XXIV)



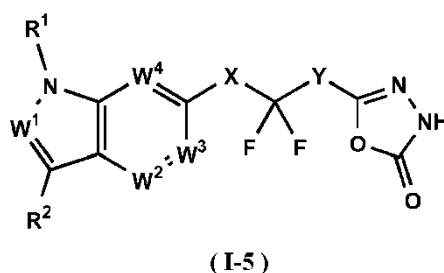
El compuesto de la fórmula (XVI-1) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XXIV) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 7.

Esquema 25: un método para producir un compuesto de la fórmula (I-4) a partir de un compuesto de la fórmula (XIV-1)

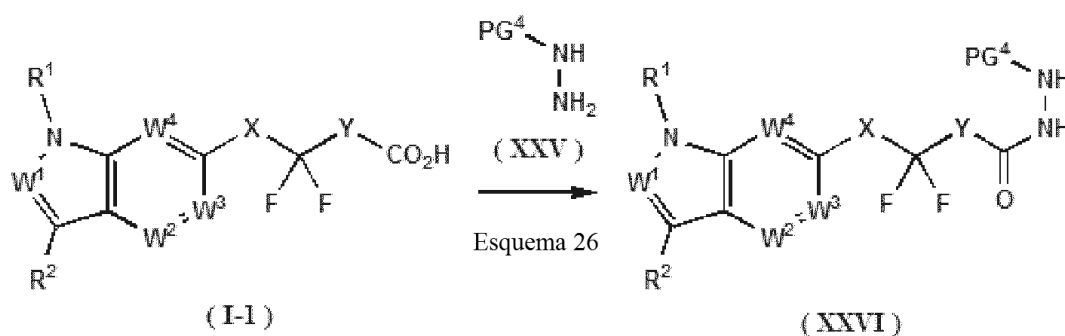


5 El compuesto de la fórmula (I-4) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente] puede obtenerse a partir del compuesto representado por la fórmula (XIV-1) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$  y  $W^3$  son como se han definido anteriormente] por un método similar al método de producción descrito en el Esquema 14.

Los siguientes Esquemas 26 a 28 son métodos generales para la síntesis de un compuesto en donde Z es un grupo 2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo en el compuesto de la fórmula (I) (fórmula (I-5)).



Esquema 26: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXVI) a partir de un compuesto de la fórmula (I-1)



10 El compuesto de la fórmula (XXVI) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ , X e Y son como se han definido anteriormente, y  $PG^4$  es un grupo protector] puede obtenerse mediante una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (I-1) mencionada anteriormente [en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ , X e Y son como se han definido anteriormente] con el compuesto representado por la fórmula (XXV) mencionada anteriormente [en donde  $PG^4$  es un grupo protector]. Más específicamente, el compuesto (XXVI) puede obtenerse  
 15 haciendo reaccionar el compuesto (I-1), que tiene un grupo carboxilo, y el compuesto (XXV), que tiene un grupo hidrazino, en presencia de un agente de condensación.

El grupo protector  $PG^4$  en la fórmula (XXV) mencionada anteriormente y la fórmula (XXVI) mencionada anteriormente no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, etc.; por ejemplo, un grupo haloalquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo, etc.; por ejemplo, un grupo

alquenilo inferior, tal como un grupo alilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, y un grupo tritilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcoxi carbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, y un grupo terc-butoxicarbonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxycarbonilo, un grupo fenetiloxycarbonilo, etc., y son preferiblemente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, etc.

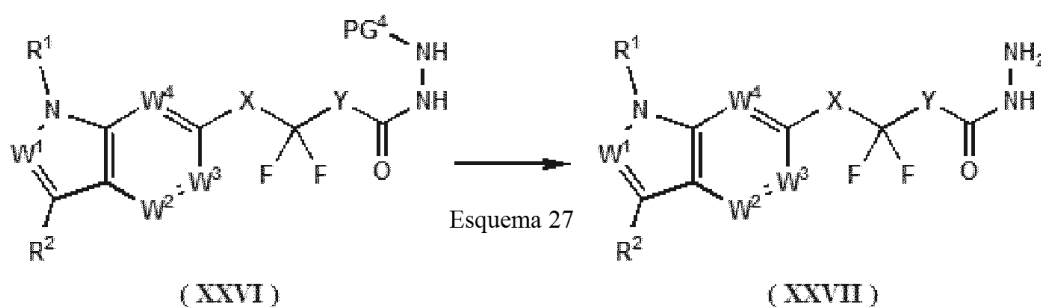
Como el agente de condensación, se mencionan, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida y similares, o combinaciones de estos con 1-hidroxibenzotriazol, y similares, y se mencionan preferiblemente una combinación de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, etc.

En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del agente de condensación con respecto a 1 mol del compuesto (I-1).

La temperatura de reacción es generalmente de -30 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 60 °C.

El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, metil etil cetona o acetonitrilo.

Esquema 27: un método para producir un compuesto de la fórmula (XXVII) a partir de un compuesto de la fórmula (XXVI)

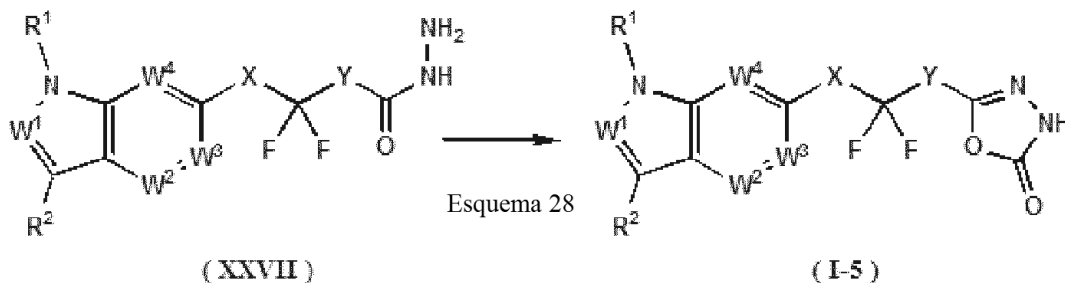


El compuesto de la fórmula (XXVII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente] pueden obtenerse retirando el grupo protector PG<sup>4</sup> del compuesto representado por la fórmula (XXVI) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente, y PG<sup>4</sup> es un grupo protector].

El grupo protector PG<sup>4</sup> en la fórmula (XXVI) mencionada anteriormente no está especialmente limitado, siempre y cuando el grupo tenga su función, y por ejemplo, se mencionan un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, y un grupo terc-butilo, etc.; por ejemplo, un grupo haloalquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo, etc.; por ejemplo, un grupo alquenilo inferior, tal como un grupo alilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, y un grupo tritilo, etc.; por ejemplo, un grupo alcoxi carbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, y un grupo terc-butoxicarbonilo, etc.; por ejemplo, un grupo aralquilo carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxycarbonilo y un grupo fenetiloxycarbonilo, etc., y son especialmente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo y un grupo terc-butoxicarbonilo, etc.

El método para retirar un grupo protector difiere dependiendo de la clase del grupo protector y la estabilidad del compuesto pretendido (XXVII) y similares, y se realiza, por ejemplo, solvolisis, usando, por ejemplo, un ácido o una base de acuerdo con un método descrito en un documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999] o métodos equivalente al mismo, es decir, por ejemplo, un método que incluye hacer reaccionar de 0,01 mol a una cantidad en gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, y similares, o desde una cantidad mol equivalente a una cantidad en gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y similares; reducción química usando un compuesto metálico hidrogenado, y similares, o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney, y similares; y similares.

Esquema 28: un método para producir un compuesto de la fórmula (I-5) a partir de un compuesto de la fórmula (XXVII)



5 El compuesto de la fórmula (I-5) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXVII) mencionada anteriormente [en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente] con 1,1'-carbonildiimidazol o trifosgeno en presencia de una base.

Por ejemplo, en el caso de 1,1'-carbonildiimidazol, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol del reactivo con respecto a 1 mol del compuesto (XXVII).

Como base, se mencionan trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.

10 En la reacción, normalmente se utilizan de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 3 mol de la base con respecto a 1 mol del compuesto (XXVII).

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

15 El disolvente de reacción no está especialmente limitado, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un disolvente, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo o diclorometano.

A continuación, se explicará el inhibidor de URAT1, el agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre de la presente invención.

20 El "URAT1" usado en la presente memoria descriptiva se refiere a transportador de ácido úrico 1 (Transportador de ácido úrico 1).

La "inhibición de URAT1" usada en la presente memoria descriptiva significa inhibición de la función como transportador de ácido úrico de URAT1 para permitir de este modo la desaparición o reducción de la actividad del mismo y, por ejemplo, significa inhibir específicamente la función de URAT1 basándose en la condición del Ejemplo 122 mencionado posteriormente.

25 El "inhibidor de URAT1" usado en la presente memoria descriptiva significa un fármaco que contiene el compuesto de la fórmula (I) (se incluyen los casos en forma de una sal o un éster del compuesto farmacéuticamente aceptable), que inhibe la función como transportador de ácido úrico de URAT1 para permitir de este modo la desaparición o reducción de la actividad del mismo.

30 El "agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre" usado en la presente memoria descriptiva significa un fármaco que contiene el compuesto de la fórmula (I) (se incluyen los casos en forma de una sal o un éster del compuesto farmacéuticamente aceptable), que inhibe URAT1 para reducir de este modo un nivel de ácido úrico en sangre.

35 La "reducción de un nivel de ácido úrico en sangre" usada en la presente memoria descriptiva significa inhibición de la función como transportador de ácido úrico de URAT1 para reducir de este modo el ácido úrico (incluyendo uratos) en sangre (incluyendo en suero sanguíneo o en plasma sanguíneo), preferentemente significa reducir un nivel alto de ácido úrico en suero sanguíneo, más preferentemente significa reducir un nivel de ácido úrico en suero sanguíneo a menos de 8 mg/dl (preferentemente a menos de 7 mg/dl, más preferentemente a menos de 6 mg/dl como un nivel de ácido úrico en suero sanguíneo).

El "alto nivel de ácido úrico en sangre" usado en la presente memoria descriptiva significa que el nivel de ácido úrico en suero sanguíneo es de 6 mg/dl o más, preferentemente 7 mg/dl o más, más preferentemente 8 mg/dl o más.

40 La "composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico en

sangre" usada en la presente memoria descriptiva significa una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) (incluyendo los casos en forma de una sal o un éster del compuesto farmacéuticamente aceptable), e inhibe URAT1 para tratar o prevenir de este modo una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre.

5 La "afección patológica asociada con ácido úrico en sangre" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a una afección patológica asociada con el "alto nivel de ácido úrico en sangre" anteriormente mencionado y se mencionan, por ejemplo, hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias y enfermedades cardíacas isquémicas, etc.

10 Uno del inhibidor URAT1, el agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre puede proporcionarse como una formulación.

15 La "formulación" incluye formulaciones orales y formulaciones parenterales. Las formulaciones orales son, por ejemplo, comprimidos, agentes en cápsulas, agentes en polvo, agentes granulares y similares, mientras que las formulaciones parenterales son, por ejemplo, formulaciones líquidas esterilizadas tales como soluciones o líquidos en suspensión, específicamente agentes de inyección y agentes de infusión y similares, preferentemente agentes de inyección intravenosa y agentes de infusión intravenosa.

20 La "formulación" de la presente invención puede contener en general una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto según la presente invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Esta tecnología de formulación se considera una técnica de conocimiento común para un experto habitual en la materia y es bien conocida. Preferentemente, el compuesto se puede formular en una formulación oral, una infusión intravenosa o una formulación inyectable con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable por muchos métodos que son bien conocidos para un experto habitual en la materia.

25 Como el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable", se mencionan excipientes (por ejemplo, grasa, cera de abejas, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos y similares); aguas (por ejemplo, agua destilada, especialmente agua destilada para inyección y similares), solución salina fisiológica, alcoholes (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales y similares; aditivos (por ejemplo, cargas, disgregante, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, condimentos o sustancias aromáticas, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes o solubilizantes, agentes para conseguir el efecto de almacenamiento, sales para cambiar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes) y similares.

30 Pueden seleccionarse diversas formas para la formulación según la presente invención. Por ejemplo, se mencionan formulaciones orales tales como comprimidos, agentes en cápsulas, agentes en polvo, agentes granulares o agentes líquidos, formulaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como soluciones o líquidos en suspensión, supositorios, pomadas, etc.

35 La formulación según la presente invención puede ser una formulación sólida o una formulación líquida.

40 La formulación sólida puede fabricarse tal cual como una forma de un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo, o puede fabricarse usando un vehículo (aditivo) adecuado. Como dicho vehículo (aditivo), por ejemplo, se mencionan sacáridos tales como lactosa o glucosa; por ejemplo, el almidón tal como de maíz, trigo o arroz, etc.; por ejemplo, el ácido graso tal como ácido esteárico, etc.; por ejemplo, la sal inorgánica tal como aluminometasilicato de magnesio o anhídrido fosfórico de calcio, etc.; los polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol, etc.; la sal de ácido graso tal como estearato de calcio o estearato de magnesio, etc.; por ejemplo alcoholes tales como, alcohol estearílico o alcohol bencílico, etc.; por ejemplo, derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, etc.; además de esto, aditivos que se usan habitualmente, gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga, etc.

45 Estas formulaciones sólidas tales como un comprimido, un agente en cápsula, un agente granular y un polvo pueden contener el compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada como un principio activo, por ejemplo, generalmente de 0,1 a 100 % en masa, preferentemente de 5 a 98 % en masa basándose en la masa total de la formulación.

50 La formulación líquida se produce como una forma tal como una suspensión, un agente en jarabe, una inyección o un agente en infusión (infusión intravenosa) usando aditivos adecuados que se usan en general en formulaciones líquidas tales como agua, alcoholes y aceites procedentes de plantas tales como aceite de soja, aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

55 Especialmente, como un disolvente o agente de dilución adecuado en el caso de administración parenteral en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, por ejemplo, se mencionan agua destilada inyectable, una solución de clorhidrato de lidocaína acuosa (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, una solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquidos inyectables intravenosos (por ejemplo, soluciones acuosas de ácido cítrico y citrato de sodio), soluciones de electrolitos (infusión intravenosa e inyección

intravenosa), etc., y soluciones mixtas de los mismos.

Estos agentes de inyección pueden estar en una forma que se disuelve en el momento de uso como un polvo del principio activo tal cual o como un polvo del principio activo añadido con un vehículo (aditivo) apropiado, además de una forma en la que el principio activo se disuelve de forma preliminar. Estos líquidos de inyección pueden contener, por ejemplo, de 0,1 a 10 % en masa del principio activo basándose en la masa total de la formulación.

Asimismo, una solución para administración oral tal como una suspensión y un jarabe puede contener, respectivamente, de 0,1 a 10 % en masa del principio activo basándose en la masa total de la formulación.

El compuesto de la presente invención, el inhibidor de URAT1, el agente reductor de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico de la presente invención puede usarse en combinación con otra composición farmacéutica o fármaco (en lo sucesivo en la presente memoria denominado fármaco de combinación).

La "combinación" significa uso en combinación de múltiples fármacos como un principio activo. Por ejemplo, se mencionan uso como un fármaco de combinación, uso como un kit y uso en combinación en el que los fármacos se administran por separado por vías de administración idénticas o diferentes, etc.

Los momentos de administración del compuesto de la presente invención y el inhibidor de URAT1, el agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre y el fármaco de combinación no están limitados y estos pueden administrarse de forma simultánea o administrarse en un intervalo temporal a un sujeto para administración. La dosis del fármaco de combinación puede estar de acuerdo con una dosis usada clínicamente y puede seleccionarse convenientemente dependiendo de un sujeto para administración y la edad y el peso corporal del sujeto para administración, el síntoma, el tiempo de administración, la forma de dosificación, el método de administración, la combinación, etc. La forma de dosificación del fármaco de combinación no está limitada específicamente y es suficiente que el inhibidor de URAT1, el agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre o la composición farmacéutica para tratar una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre de la presente invención se combine con el fármaco de combinación en el momento de administración.

Como el fármaco de combinación, por ejemplo, se mencionan "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hiperuricemia", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para artritis gotosa", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para riñón gotoso", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para urolitiasis", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hipertensión o complicación de hipertensión", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hiperlipidemia o complicación de hiperlipidemia", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para diabetes o complicación de diabetes", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para una enfermedad primaria que provoca hiperuricemia secundaria", "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para insuficiencia renal, un trastorno cardiovascular o un trastorno cerebrovascular provocado por hiperuricemia" y "antimetabolito de ácido nucleico". Pueden usarse de uno a tres de estos fármacos de combinación en combinación con el inhibidor de URAT1, el agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre de la presente invención.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hiperuricemia", por ejemplo, se mencionan fármacos para suprimir la producción de ácido úrico tales como inhibidores de xantina oxidasa, un fármaco para promover la secreción de ácido úrico, etc. Específicamente, se mencionan alopurinol, probenecid, bucolomo, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina-2-carbonitrilo), benzbromarona, oxipurinol, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para artritis gotosa", por ejemplo, se mencionan fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno y oxaprozina, colchicina, corticoesteroides, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para riñón gotoso", por ejemplo, se mencionan fármacos para suprimir la producción de ácido úrico tales como inhibidores de la xantina oxidasa, fármacos para promover la secreción de ácido úrico, formulaciones de ácido cítrico, agentes de alcalinización de orina tales como bicarbonato de sodio, etc. Específicamente, se mencionan alopurinol, probenecid, bucolomo, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina-2-carbonitrilo), benzbromarona, oxipurinol, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para urolitiasis", por ejemplo, se mencionan formulaciones de ácido cítrico, agentes de alcalinización de orina tales como bicarbonato de sodio, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hipertensión o complicación de hipertensión", por ejemplo, se mencionan diuréticos del asa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonista de Ca,  $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ , $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ -bloqueantes, etc. Más específicamente, por ejemplo se mencionan un fármaco de liberación sostenida de furosemida, captopril, un fármaco de liberación sostenida de captopril, maleato de enalapril, alaceprilo, clorhidrato de delapril, cilazapril, lisinopril, clorhidrato de benazeprilo, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de quinapril, trandolapril, perindopril

erbumina, losartán de potasio, candesartán cilexetilo, clorhidrato de nicardipina, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de nicardipina, nilvadipina, nifedipina, un fármaco de liberación sostenida de nifedipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de diltiazem, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de diltiazem, nisoldipina, nitrendipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de barnidipina, clorhidrato de efonidipina, besilato de amlodipina, felodipina, cilnidipina, aranidipina, clorhidrato de propranolol, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de propranolol, pindolol, un fármaco de liberación sostenida de pindolol, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de carteolol, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bunitrolol, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de bunitrolol, atenolol, clorhidrato de acebutolol, tartrato de metoprolol, un fármaco de liberación sostenida de tartrato de metoprolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, clorhidrato de tilisolol, carvedilol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de celiprolol, malonato de bopindolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de terazosina, mesilato de doxazosina, clorhidrato de bunazosina, un fármaco de liberación sostenida de clorhidrato de bunazosina, urapidilo y mesilato de fentolamina, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hiperlipidemia o complicación de hiperlipidemia", por ejemplo, se mencionan inhibidores de HMG-CoA reductasa, resina de intercambio aniónico, probucol, formulación de ácido nicotínico, fármaco de fibratos, formulación de ácido eicosapentaenoico, etc. Más específicamente, por ejemplo se mencionan lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, cerivastatina, colestimida, colestiramina, niceritrol, nicomol, fenofibrato, bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, icosapentato de etilo, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para diabetes o complicación diabética", por ejemplo, se mencionan formulación de insulina, agente de sulfonilurea, facilitador de la secreción de insulina, agente de sulfonamida, agente de biguanida, inhibidor de la alfa-glucosidasa, un agente que mejora la resistencia a la insulina, inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-IV, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidor de la aldosa reductasa, un fármaco antiarrítmico, etc. Más específicamente, por ejemplo se mencionan insulina, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida, glicopiramida, acetohexamida, gliimepirida, tolazamida, gliclazida, nateglinida, glibuzol, clorhidrato de metformina, clorhidrato de buformina, voglibosa, acarbosa, clorhidrato de pioglitazona, fosfato de sitagliptina, vildagliptina, ácido benzoico, alogliptina, mexiletina y epalrestat, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para obesidad o enfermedades intercurrentes de obesidad", por ejemplo, se mencionan mazindol, acarbosa, voglibosa, epalrestat, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para una enfermedad primaria que provoca hiperuricemia secundaria de tipo reducción de la secreción de ácido úrico", por ejemplo, se mencionan agentes terapéuticos o agentes profilácticos para enfermedades renales crónicas, riñón poliquístico, toxemia del embarazo, nefropatía por plomo, hiperlactacidemia, síndrome de Down, sarcoidosis, glucogénesis de tipo I (mediante hiperlactacidemia), deshidratación y similares, etc.

Como el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para insuficiencia renal, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad cerebrovascular por hiperuricemia", por ejemplo, se mencionan diuréticos del asa (por ejemplo, furocemia), formulaciones de ácido cítrico, bicarbonato de sodio, resinas de intercambio catiónico, hidróxido de aluminio,  $\alpha$ -calcidol,  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, clorhidrato de propranolol), inhibidores de la angiotensina transferasa (por ejemplo, captoprilo), agentes cardiotónicos (por ejemplo, digoxina), agentes para tratar la angina de pecho (por ejemplo, nitrato de isosorbida), antagonista de Ca (por ejemplo, clorhidrato de diltiazem), fármacos para suprimir la generación de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol), formulaciones de aminoácidos, fármacos para aliviar la hiperamoniemia, fármacos de tratamiento antiarrítmico (por ejemplo, mexiletina), fármaco para tratar la anemia (por ejemplo, mepitiostano, eritropoyetina) y el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hipertensión o enfermedades intercurrentes de hipertensión", el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para hiperlipidemia o enfermedades intercurrentes de hiperlipidemia", el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para diabetes mellitus o enfermedades intercurrentes de diabetes mellitus", el "fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para obesidad o enfermedades intercurrentes de obesidad", etc.

Como el "antimetabolito de ácido nucleico", por ejemplo, se mencionan azatiopurina, mizoribina, ácido micofenólico, etc.

Asimismo, uno de los compuestos de la presente invención, el inhibidor de URAT1, el agente reductor de ácido úrico en sangre y la composición farmacéutica para tratamiento o prevención de una afección patológica asociada con ácido úrico de la presente invención puede reducir un nivel de ácido úrico en sangre usando en combinación con un fármaco que aumenta un nivel de ácido úrico en sangre.

Como el "fármaco que aumenta un nivel de ácido úrico en sangre", se mencionan antimetabolitos de ácido nucleico, diuréticos hipotensivos (por ejemplo, furocemia, diuréticos basados en tiazida), fármacos antituberculares (por ejemplo, pirazinamida, etambutol), analgésicos antiinflamatorios (por ejemplo, ácido salicílico), fármacos para hiperlipidemia (por ejemplo, ácido nicotínico), fármacos para tratamiento del asma (por ejemplo, teofilina), fármacos inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina), fármacos para tratamiento de la hepatitis C (por ejemplo, ribavirina), etanol, etc.

**[Ejemplos]**

La presente invención adicionalmente se describirá específicamente con los Ejemplos posteriores, pero la presente invención no se limita a estos Ejemplos. Para diversos reactivos utilizados en los Ejemplos, se utilizaron productos comerciales a menos que se indique otra cosa. En los ejemplos, se utilizó un Gel de Sílice<sub>60</sub>F<sub>254</sub> fabricado por MERCK KGaA como placa, y se utilizó un detector de UV como un método de detección para la cromatografía de capa fina.

Para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se utilizó una columna preempaquetada de gel de sílice Biotage (marca registrada) SNAP Cartridge KP-Sil fabricada por Biotage, o una columna preempaquetada de gel de sílice Chromatorex (marca registrada) Q-PACK SO<sub>3</sub>H fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd. Para la cromatografía líquida preparativa de fase inversa, se utilizó una CombiPrep Pro C18 fabricada por YMC Co., LTD. como columna, y se utilizaron ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo como fase móvil.

Para la RMN <sup>1</sup>H, se utilizó AL400 (400 MHz) fabricada por JEOL Ltd., y la RMN <sup>1</sup>H se midió utilizando tetrametilsilano como sustancia patrón. El espectro de masas se midió mediante ionización por electronebulización (IEN) utilizando ACQUITY (marca registrada) SQD fabricado por Waters Corporation. La reacción de microondas se realizó utilizando un Initiator (marca registrada) fabricado por Biotage.

Los significados de las abreviaturas se muestran a continuación.

s: Singlete

d: Doblete

t: Triplete

c: Cuadruplete

dd: Doble doblete

dt: Doble triplete

td: Triple doblete

tt: Triple triplete

ddd: Doble doble doblete

ddt: Doble doble triplete

dtd: Doble triple doblete

tdd: Triple doble doblete

tc: Triple cuadruplete

m: Multiplete

a: Ancho

DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado

CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado

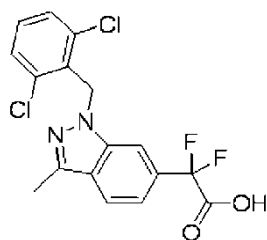
CD<sub>3</sub>OD: metanol deuterado

tBu: grupo terc-butilo

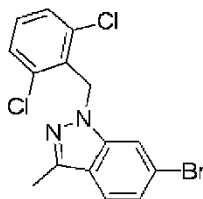
**Ejemplo 1 (no entra dentro de la presente invención)**

Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado como compuesto [1])





(1) Síntesis de 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol [1-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1-1])

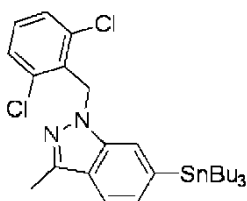


5 A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (9,57 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron carbonato potásico (12,6 g) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (9,79 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

10 La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (10,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,22-7,20 (1H, m), 5,66 (2H, s), 2,50 (3H, s).

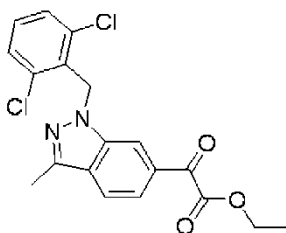
15 (2) Síntesis de 6-tributylestanil-1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol [1-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1-2])



20 A una solución del compuesto [1-1] (1,12 g) en tolueno (30 ml) se añadieron bis(tributylestaño) (1,8 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (177 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (774 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37-7,36 (3H, m), 7,23-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,77 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,54-1,48 (6H, m), 1,39-1,28 (12H, m), 0,95-0,87 (9H, m).

25 (3) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [1-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1-3])

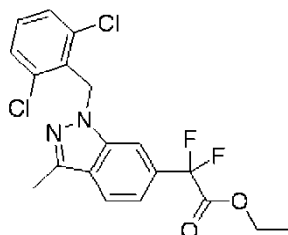


A una solución del compuesto [1-2] (1,47 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,56 ml), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (118 mg) y clorocicloxiato de etilo (0,42 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (218 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, s), 7,72 (2H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27-7,25 (1H, m), 5,81 (2H, s), 4,48 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(4) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de etilo [1-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1-4])



- 10 A una solución del compuesto [1-3] (102 mg) en diclorometano (1 ml) se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0,35 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70-7,68 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,23 (1H, m), 5,75 (2H, s), 4,29 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,53 (3H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(5) Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [1]

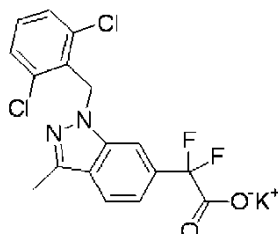
- 20 A una solución del compuesto [1-4] (96 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (89 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,81-7,79 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 5,81 (2H, s), 2,50 (3H, s).

- 25 IEN-EM Encontrado: 385 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2

Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [2])



- 30 A una solución del compuesto [1] (89 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (233 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (98 mg) en forma de un sólido de color blanco.

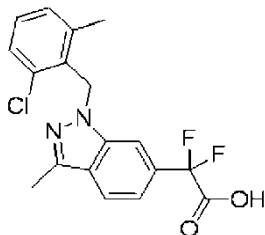
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44-7,42 (3H, m), 7,35-7,33 (1H, m), 5,77 (2H, s), 2,48 (3H, s).

- 35 IEN-EM Encontrado: 385 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

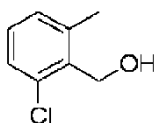
### Ejemplo 3

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [3] (en lo sucesivo en el presente

documento denominado compuesto [3])



(1) Síntesis de 2-cloro-6-metilbencilo alcohol [3-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3-1])



5

A una solución de 2-cloro-6-metilbenzaldehído (2,08 g) en metanol (26 ml) se añadió borohidruro sódico (508,6 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo.

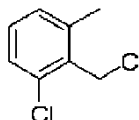
10

La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,00 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,16-7,10 (2H, m), 4,85 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,47 (3H, s), 1,77 (1H, t, J = 6,5 Hz).

15

(2) Síntesis de cloruro de 2-cloro-6-metilbencilo [3-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3-2])

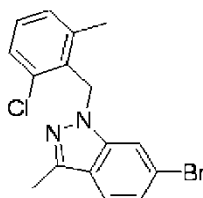


20

A una solución del compuesto [3-1] (2,00 g) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadió cloruro cianúrico (2,83 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,09 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,27-7,25 (1H, m), 7,18-7,10 (2H, m), 4,79 (2H, s), 2,47 (3H, s).

(3) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol [3-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3-3])



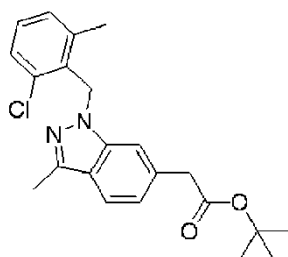
25

El compuesto del título (1,6 g) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (1,94 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W) y el compuesto [3-2] (2,09 g) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,18 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,59 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,37 (3H, s).

30

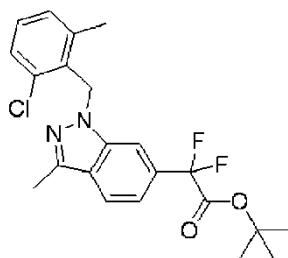
(4) Síntesis de [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [3-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3-4])



5 A una mezcla de el compuesto [3-3] (46,5 mg), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (3,8 mg) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (4,7 mg) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió una solución 0,5 M de éter dietílico de cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetil cinc (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (47,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,16 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,61 (2H, s), 3,59 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,42 (9H, s).

10 (5) Síntesis de [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de terc-butilo [3-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3-5])



15 A una solución del compuesto [3-4] (206,0 mg) en tetrahidrofurano (2,7 ml) se añadió una solución 1,0 M de tetrahidrofurano de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,3 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió N-fluorobenzenosulfonimida (506,1 mg) a -78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (149,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, s), 7,29-7,27 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,66 (2H, s), 2,54 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,44 (9H, s).

(6) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [3]

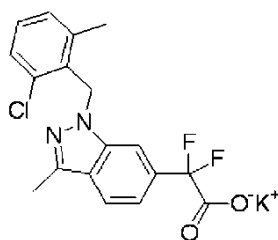
25 Se añadieron agua (100 μl) y ácido trifluoroacético (600 μl) al compuesto [3-5] (27,9 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (24,1 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,32-7,30 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,71 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,36 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 365 [M + H]<sup>+</sup>

#### 30 Ejemplo 4

Síntesis de [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [4])



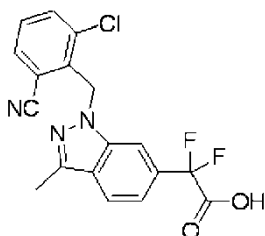
A una solución del compuesto [3] (24,1 mg) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (76  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (29,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,83 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 5,67 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,34 (3H, s).

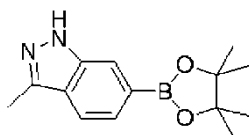
IEN-EM Encontrado: 365 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 5

- 10 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5])



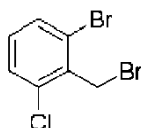
- (1) Síntesis de 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol [5-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-1])



- 15 A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (647 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,15 g), acetato potásico (899 mg) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (126 mg) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (618 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,93 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,60 (3H, s), 1,37 (12H, s).

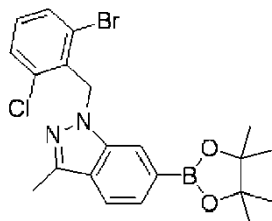
- 25 (2) Síntesis de bromuro de 2-bromo-6-clorobencilo [5-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-2])



- 30 A una solución de 2-bromo-6-clorotolueno (1,58 g) en tetracloruro de carbono (15 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (1,63 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (125 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,16 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,80 (2H, s).

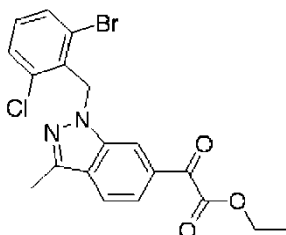
(3) Síntesis de 1-(2-bromo-6-clorobencil)-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol [5-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-3])



5 A una solución del compuesto [5-1] (618 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato potásico (678 mg) y el compuesto [5-2] (1,09 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (413 mg) en forma de una  
10 espuma de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,53 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,14 (1H, m), 5,72 (2H, s), 2,50 (3H, s), 1,39 (12H, s).

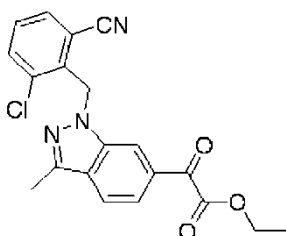
(4) Síntesis de [1-(2-bromo-6-clorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [5-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-4])



15 A una solución del compuesto [5-3] (405 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadieron cianoformiato de etilo (86 µl), ácido bórico (112 mg) y dímero de hidroxí(ciclooctadieno)rodio (I) (14 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (43 mg) en forma de un  
20 sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,07 (1H, s), 7,72 (2H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,18 (1H, m), 5,82 (2H, s), 4,48 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz).

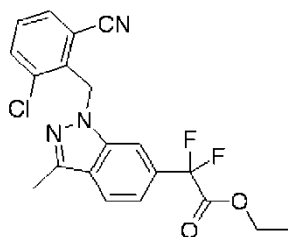
25 (5) Síntesis de [1-(2-cloro-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [5-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-5])



30 A una solución del compuesto [5-4] (75 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron cianuro de cinc (28 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg), y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (42 mg) en forma de una espuma de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (1H, s), 7,81-7,78 (2H, m), 7,74-7,70 (2H, m), 7,49-7,47 (1H, m), 5,84 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,59 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,2 Hz).

(6) Síntesis de [1-(2-cloro-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de etilo [5-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5-6])



5 El compuesto del título (39 mg) en forma de una espuma de color blanco se preparó a partir del compuesto [5-5] (42 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, s), 7,71-7,69 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44-7,42 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75 (2H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,52 (3H, s), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz).

(7) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [5]

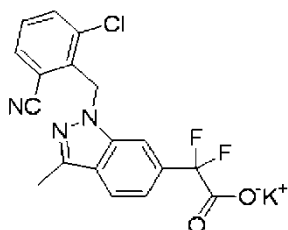
10 A una solución del compuesto [5-6] (39 mg) en etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 N y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,93 (1H, s), 7,80-7,73 (3H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,81 (2H, s), 2,49 (3H, s).

15 IEN-EM Encontrado: 376 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 6

Síntesis de [1-(2-cloro-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [6])



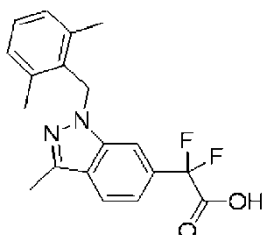
20 A una solución del compuesto [5] (24 mg) en etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (65 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74-7,73 (2H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,79 (2H, s), 2,48 (3H, s).

25 IEN-EM Encontrado: 376 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

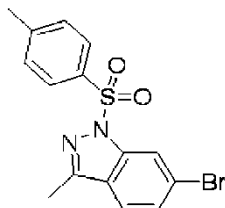
### Ejemplo 7

Síntesis de ácido [3-metil-1-(2,6-dimetilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [7] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7])



30 (1) Síntesis de 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol [7-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado

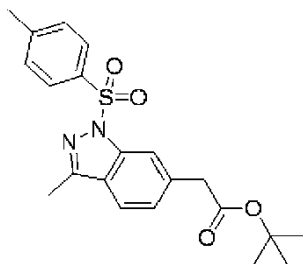
compuesto [7-1])



5 A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (1,00 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), en tetrahidrofurano (24 ml) se añadió una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de terc-butóxido potásico (7,1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Después, se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,17 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,18 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44-7,43 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,50 (3H, s), 2,37 (3H, s).

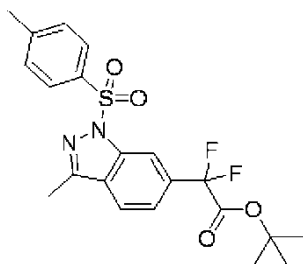
(2) Síntesis de (3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)acetato de terc-butilo [7-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7-2])



15 El compuesto del título (908,1 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-1] (1,26 g) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,07 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,20 (3H, m), 3,71 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,46 (9H, s).

20 (3) Síntesis de difluoro(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)acetato de terc-butilo [7-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7-3])

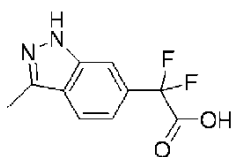


El compuesto del título (937,8 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [7-2] (908,1 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,44 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55-7,52 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 2,55 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,51 (9H, s).

(4) Síntesis de ácido difluoro(3-metil-1H-indazol-6-il)acético [7-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7-4])

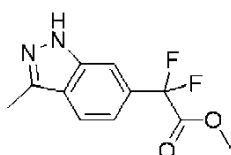




5 El compuesto [7-3] (647,6 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml) y agua (10 ml), y la solución se añadió hidróxido potásico (499,6 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción para acidificación, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (335,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,58 (3H, s).

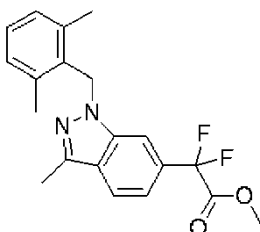
10 (5) Síntesis de difluoro(3-metil-1H-indazol-6-il)acetato de metilo [7-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7-5])



15 A una solución del compuesto [7-4] (335,6 mg) en metanol (8 ml) se añadió una solución 0,6 M en ciclohexano de trimetilsilildiazometano (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (165,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,85 (3H, s), 2,62 (3H, s).

(6) Síntesis de difluoro[3-metil-1-(2,6-dimetilbencil)-1H-indazol-6-il]acetato de metilo [7-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7-6])



20 El compuesto del título (29,1 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (28,3 mg) y cloruro de 2,6-dimetilbencilo (27,4 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,26 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,53 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,34 (6H, s).

(7) Síntesis de ácido difluoro[3-metil-1-(2,6-dimetilbencil)-1H-indazol-6-il]acético [7]

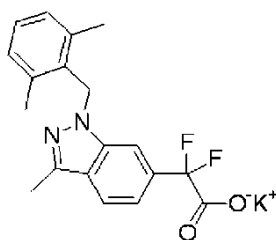
25 El compuesto [7-6] (29,1 mg) se disolvió en un disolvente mixto (0,8 ml) de tetrahydrofurano/metanol (proporción en volumen 1/1) y se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificación y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (28,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,07 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,58 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,28 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: 345 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 8

35 Síntesis de difluoro[1-(2,6-dimetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato potásico [8] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [8])



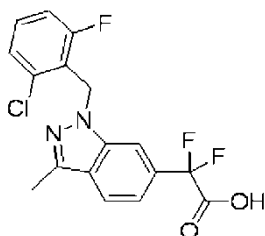
A una solución del compuesto [7] (22,8 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (66  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (26,5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,72-7,71 (2H, m), 7,39 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 5,54 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,28 (6H, s).

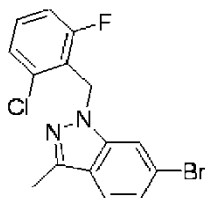
IEN-EM Encontrado: 345 [M-K + 2H] $^+$

### Ejemplo 9

- 10 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [9] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9])



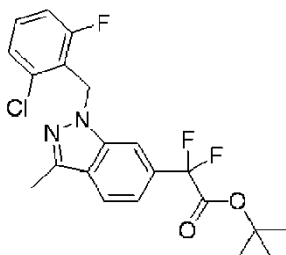
(1) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol [9-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9-1])



- 15 El compuesto del título (829 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (614 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W) y cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo (677 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,64 (1H, s), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,6$  Hz), 7,30-7,19 (3H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 5,57 (2H, s), 2,51 (3H, s).

- 20 (2) Síntesis de [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de terc-butilo [9-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9-2])



El compuesto del título (439 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [9-1] (826 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (5) en el Ejemplo 3.

- 25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (1H, s), 7,68 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,32-7,21 (3H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 5,66 (2H, s),

2,54 (3H, s), 1,46 (9H, s).

(3) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [9]

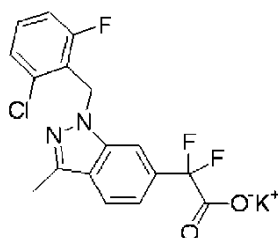
El compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [9-2] (155 mg) de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,33 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,70 (2H, s), 2,51 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 369 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 10

10 Síntesis de [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [10] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [10])



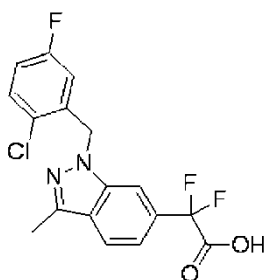
A una solución del compuesto [9] (11 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (29 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,92 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,2, 6,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,68 (2H, s), 2,49 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 369 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 11

20 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-5-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [11] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [11])



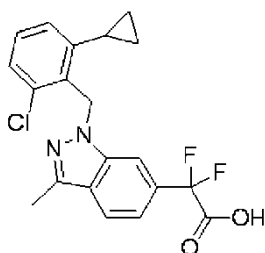
El compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (30 mg) y bromuro de 2-cloro-5-fluorobencilo (36 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,9, 5,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,4, 2,9 Hz), 6,55-6,48 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,59 (3H, s).

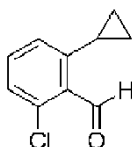
IEN-EM Encontrado: 369 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 12

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [12] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [12])



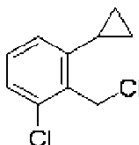
(1) Síntesis de 2-cloro-6-ciclopropilbenzaldehído [12-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [12-1])



5 Se suspendieron 2,6-diclorobenzaldehído (500 mg), monohidrato del ácido ciclopropilborónico (445 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (165 mg) y carbonato de cesio (2,8 g) en un disolvente mixto (14 ml) de 1,4-dioxano/agua (proporción en volumen 2/1) y la suspensión se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió a continuación agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (292 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,70 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,26-7,25 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,75-2,69 (1H, m), 1,07-1,01 (2H, m), 0,71-0,67 (2H, m).

15 (2) Síntesis de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbencilo [12-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [12-2])



El compuesto del título (105 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [12-1] (602 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (1) a (2) en el Ejemplo 3.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,26-7,25 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,01 (2H, s), 2,16-2,09 (1H, m), 1,06-1,01 (2H, m), 0,79-0,71 (2H, m).

(3) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [12]

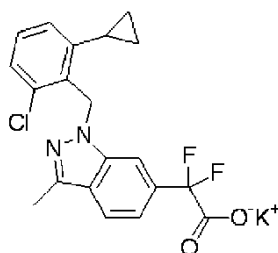
El compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [12-2] (36 mg) y el compuesto [7-5] (30 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,32-7,24 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,91 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,03-1,97 (1H, m), 0,84-0,79 (2H, m), 0,63-0,59 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 391 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 13

Síntesis de [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [13] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [13])



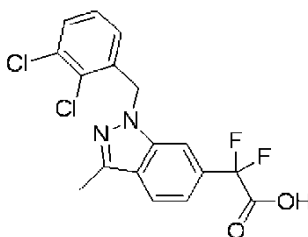
A una solución del compuesto [12] (23 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (58  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (24 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,87 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,02-1,95 (1H, m), 0,84-0,79 (2H, m), 0,63-0,59 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 391 [M-K + 2H] $^+$

#### Ejemplo 14

- 10 Síntesis de ácido [1-(2,3-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [14] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [14])



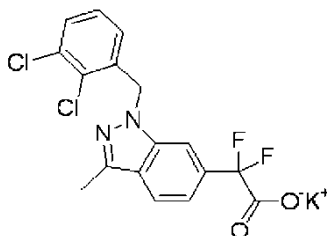
El compuesto del título (16 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (30 mg) y cloruro de 2,3-diclorobencilo (43 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,06 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,64 (2H, s), 2,48 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 385 [M + H] $^+$

#### Ejemplo 15

- 20 Síntesis de [1-(2,3-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [15] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [15])



A una solución del compuesto [14] (16 mg) en etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (42  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanco.

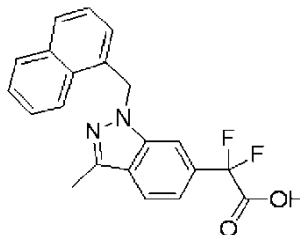
- 25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,79-7,76 (2H, m), 7,47-7,45 (2H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,73 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 385 [M-K + 2H] $^+$

#### Ejemplo 16

Síntesis de ácido difluoro[3-metil-1-(naftalen-1-il)metil-1H-indazol-6-il]acético [16] (en lo sucesivo en el presente

documento denominado compuesto [16])



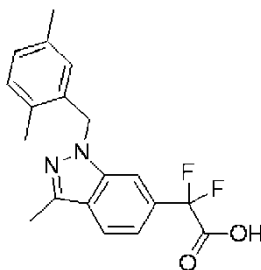
El compuesto del título (6 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (29 mg) y 1-(clorometil)naftaleno (32 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,07 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,80-7,79 (1H, m), 7,75-7,73 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,43-7,40 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,00 (2H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 367 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 17

- 10 Síntesis de ácido difluoro[1-(2,5-dimetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético [17] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [17])



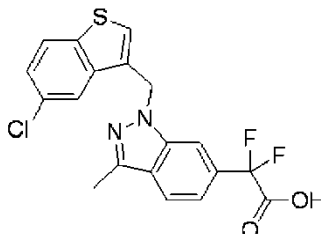
El compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (32 mg) y cloruro de 2,5-dimetilbencilo (32 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,56 (1H, s), 5,46 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,08 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 345 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 18

Síntesis de ácido [1-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [18] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [18])



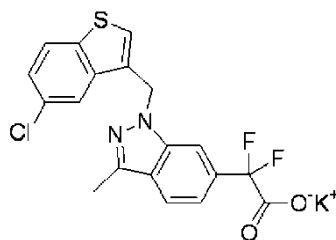
- 20 El compuesto del título (45,3 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (30,8 mg) y 3-bromometil-5-clorobenzo[b]tiofeno (50,2 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90-7,82 (4H, m), 7,50 (1H, s), 7,34-7,31 (2H, m), 5,83 (2H, s), 2,59 (3H, s).

- 25 IEN-EM Encontrado: 407 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 19

Síntesis de [1-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [19] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [19])



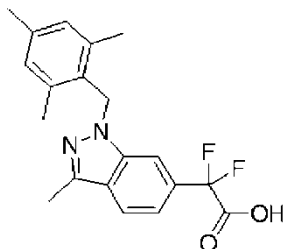
A una solución del compuesto [18] (35,2 mg) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (87  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (30,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,94 (1H, s), 7,84-7,82 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 5,81 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 407 [M-K + 2H] $^+$

### Ejemplo 20

- 10 Síntesis de ácido difluoro[3-metil-1-(2,4,6-trimetilbencil)-1H-indazol-6-il]acético [20] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [20])



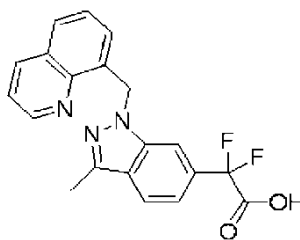
El compuesto del título (23,9 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (38,6 mg) y cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo (40,7 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (2H, s), 5,54 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,24 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: 359 [M + H] $^+$

### Ejemplo 21

Síntesis de ácido difluoro[3-metil-1-(quinolin-8-il)metil-1H-indazol-6-il]acético [21] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [21])



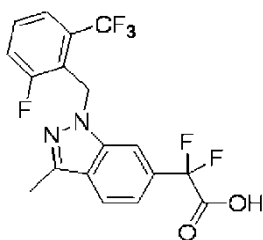
- 20 El compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color pardo se preparó a partir del compuesto [7-5] (19,1 mg) y 8-(bromometil)quinolina (21,3 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,99 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,00 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 4,3 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,26 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 368 [M + H] $^+$

### Ejemplo 22

Síntesis de ácido difluoro[1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético [22] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [22])



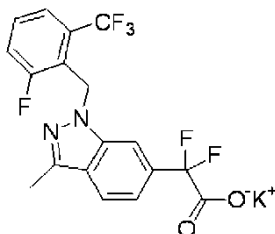
El compuesto del título (27,0 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [7-5] (20,9 mg) y 2-fluoro-6-trifluorometilbencilbromuro (29,9 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,80-7,77 (2H, m), 7,65-7,59 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,72 (2H, s), 2,48 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 403 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 23

- 10 Síntesis de difluoro[1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato potásico [23] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [23])



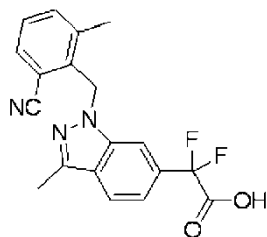
A una solución del compuesto [22] (19,7 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (49 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (19,0 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64-7,56 (2H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 5,69 (2H, s), 2,46 (3H, s).

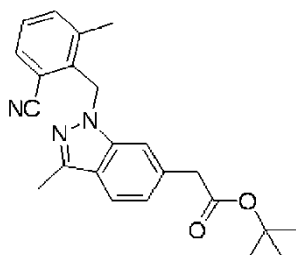
IEN-EM Encontrado: 403 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 24

- 20 Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [24] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [24])



(1) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [24-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [24-1])

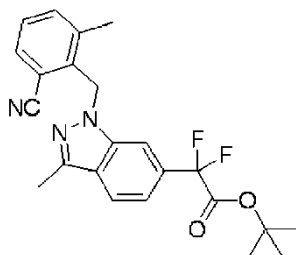




- 5 A una solución del compuesto [3-4] (225,6 mg) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml) se añadieron cianuro de cinc (48,2 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (53,7 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (55,9 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (175,8 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,24 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,65 (2H, s), 3,62 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,42 (9H, s).

- 10 (2) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de terc-butilo [24-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [24-2])



El compuesto del título (19,6 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [24-1] (37,1 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,61 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,46 (9H, s).

(3) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [24]

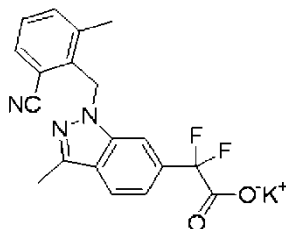
- 20 Se añadieron agua (120 μl) y ácido trifluoroacético (1,2 ml) al compuesto [24-2] (51,6 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (44,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,65 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,13 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 356 [M + H]<sup>+</sup>

## 25 Ejemplo 25

Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [25] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [25])



- 30 A una solución del compuesto [24] (46,7 mg) en etanol (4,5 ml) se añadió una solución acuosa de 1N-hidróxido potásico (131 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (48,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

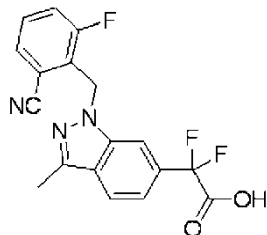
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,86 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,45-7,43 (2H, m), 5,74 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,17 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 356 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

## 35 Ejemplo 26

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [26] (en lo sucesivo en el presente

documento denominado compuesto [26])



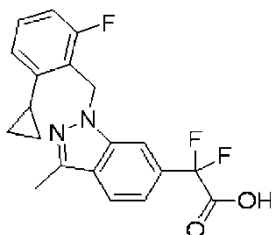
A una solución del compuesto [9] (51,1 mg) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se añadieron cianuro de cinc (9,9 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (11,0 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (11,4 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 1N-ácido clorhídrico para acidificación y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (7,3 mg) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,94 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 0,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 0,7 Hz), 7,56-7,54 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,3 Hz), 5,77 (2H, d, J = 1,2 Hz), 2,51 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 360 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 27

15 Síntesis de ácido [1-(2-ciclopropil-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [27] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [27])



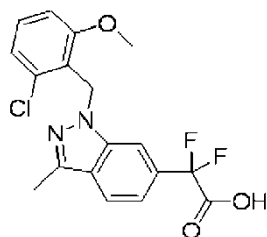
20 El compuesto [9] (30 mg), monohidrato del ácido ciclopropilborónico (17 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,7 mg) y carbonato de cesio (80 mg) se suspendieron en un disolvente mixto (1,2 ml) de 1,4-dioxano/agua (proporción en volumen 2/1) y la suspensión se sometió secuencialmente a irradiación de microondas a 160 °C durante 1 hora y a 180 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (6,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,79-7,77 (2H, m), 7,32-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,79 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,09-2,01 (1H, m), 0,86-0,81 (2H, m), 0,62-0,58 (2H, m).

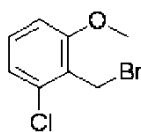
IEN-EM Encontrado: 375 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 28

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [28] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [28])



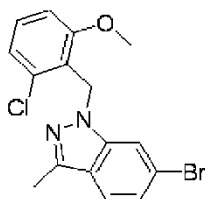
30 (1) Síntesis de bromuro de 2-cloro-6-metoxibencilo [28-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [28-1])



El compuesto del título (419 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 2-cloro-6-metoxitolueno (313 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 5.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,71 (2H, s), 3,91 (3H, s).

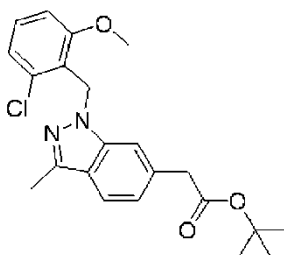
(2) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol [28-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [28-2])



10 El compuesto del título (218 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol, que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W) (164 mg) y el compuesto [28-1] (237 mg), de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, t, J = 0,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,17-7,15 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,60 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,50 (3H, s).

15 (3) Síntesis de [1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il] acetato de terc-butilo [28-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [28-3])



El compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido de color blanco rosa se preparó a partir del compuesto [28-2] (218 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, s), 7,20 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,62 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,63 (2H, s), 2,51 (3H, s), 1,43 (9H, s).

(4) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [28]

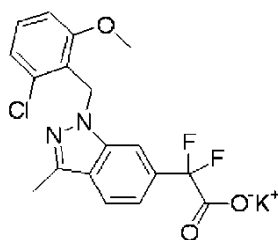
El compuesto del título (67 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [28-3] (85 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,87 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 381 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 29

Síntesis de [1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [29] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [29])



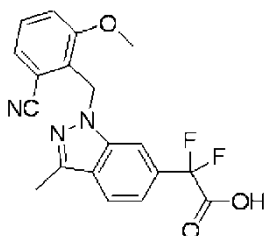
A una solución del compuesto [28] (59 mg) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa de 1N-hidróxido potásico (154  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (62 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,92 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,4, 1,1 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,67 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,48 (3H, s).

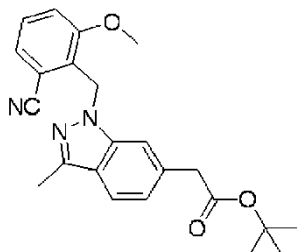
IEN-EM Encontrado: 381 [M-K + 2H] $^+$

### Ejemplo 30

- 10 Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [30] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [30])



(1) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [30-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [30-1])



- 15 El compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [28-3] (130 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 24.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 5,62 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,66 (2H, s), 2,50 (3H, s), 1,44 (9H, s).

- 20 (2) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [30]

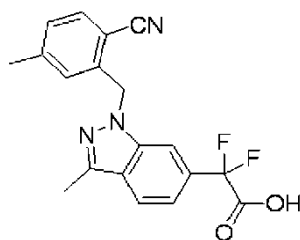
El compuesto del título (26 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto [30-1] (76 mg) de acuerdo con el método de las etapas (5) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,94 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,33 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,71 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,49 (3H, s).

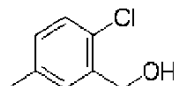
- 25 IEN-EM Encontrado: 372 [M + H] $^+$

### Ejemplo 31

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-5-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [31] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [31])

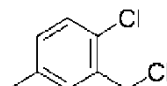


(1) Síntesis de 2-cloro-5-metilbencilo alcohol [31-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [31-1])



- 5 A una solución de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (1,0 g) en tetrahidrofurano (59 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (445 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de sulfato sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El gel de color blanco obtenido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (390 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (3H, s), 1,91 (1H, t, J = 6,3 Hz).

(2) Síntesis de cloruro de 2-cloro-5-metilbencilo [31-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [31-2])



- 15 El compuesto del título (205 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [31-1] (374 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28-7,26 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,67 (2H, s), 2,33 (3H, s).

(3) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-5-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [31]

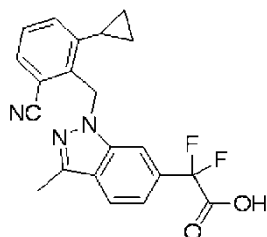
- 20 El compuesto del título (7,0 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (140 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), y el compuesto [31-2] (150 mg), de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1, el proceso (4) en el Ejemplo 3, el proceso (1) en el Ejemplo 24 y los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,85 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,82 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, s), 5,76 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,30 (3H, s).

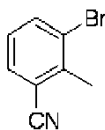
- 25 IEN-EM Encontrado: 356 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 32

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [32] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [32])



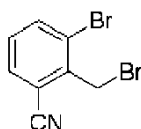
- 30 (1) 3-bromo-2-metilbenzonitrilo [32-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [32-1])



5 A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (2,06 g) en cloruro de tionilo (10 ml) se añadió N,N-dimetilformamida (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió una solución al 28 % de amoníaco (10 ml) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a una solución del residuo obtenido anterior en benceno (20 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción y la mezcla se neutralizó añadiendo hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,76 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 2,63 (3H, s).

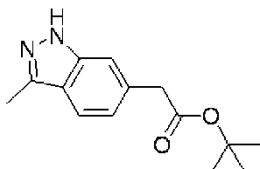
(2) 3-bromo-2-bromometilbenzonitrilo [32-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [32-2])



15 El compuesto del título (1,50 g) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [32-1] (1,76 g) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,79 (2H, s).

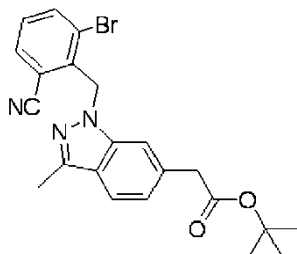
(3) Síntesis de (3-metil-1H-indazol-6-il)acetato de terc-butilo [32-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [32-3])



20 El compuesto del título (272 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (700 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,67 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 3,65 (2H, s), 2,57 (3H, s), 1,44 (9H, s).

(4) Síntesis de [1-(2-bromo-6-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [32-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [32-4])

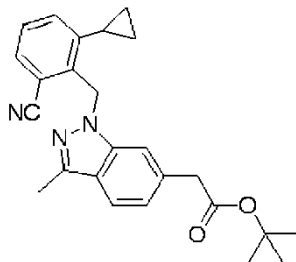


30 El compuesto del título (119 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [32-2] (127 mg) y el compuesto [32-3] (98 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 5,67 (2H, s), 3,66 (2H, s), 2,49 (3H, s), 1,43 (9H, s).

(5) Síntesis de [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [32-5] (en lo sucesivo en el

presente documento denominado compuesto [32-5])



El compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [32-4] (119 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 12.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58-7,56 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,27-7,26 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 5,81 (2H, s), 3,62 (2H, s), 2,49 (3H, s), 1,98-1,96 (1H, m), 1,42 (9H, s), 0,86-0,84 (2H, m), 0,59-0,58 (2H, m).

(6) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [32]

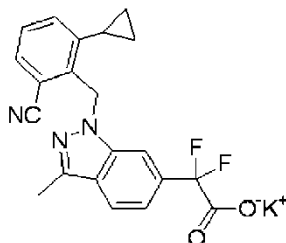
El compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [32-5] (39 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82-7,79 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,46-7,42 (1H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 5,93 (2H, s), 2,50 (3H, s), 1,83-1,76 (1H, m), 0,79-0,72 (2H, m), 0,60-0,56 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 382 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 33

- 15 Síntesis de [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [33] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [33])



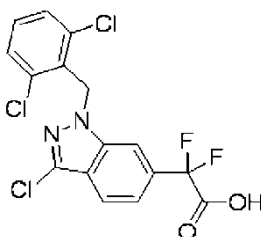
A una solución del compuesto [32] (18 mg) en etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (48 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,90 (2H, s), 2,49 (3H, s), 1,72-1,71 (1H, m), 0,75-0,73 (2H, m), 0,55-0,54 (2H, m).

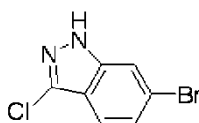
IEN-EM Encontrado: 382 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 34

- 25 Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [34] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [34])



- (1) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1H-indazol [34-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [34-1])

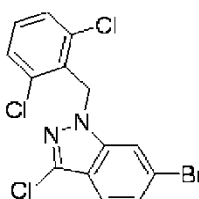


Se disolvieron 6-bromo-1H-indazol (1,0 g) y N-clorosuccinimida (746 mg) en N,N-dimetilformamida (17 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (640 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,99 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz).

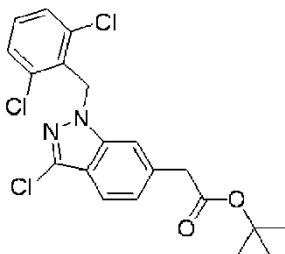
10 (2) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol [34-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [34-2])



El compuesto del título (299 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [34-1] (201 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (228 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31-7,26 (2H, m), 5,68 (2H, s).

(3) Síntesis de [3-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [34-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [34-3])



20 El compuesto del título (175 mg) en forma de un sólido de color blanco rosa se preparó a partir del compuesto [34-2] (197 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,36 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,70 (2H, s), 3,66 (2H, s), 1,44 (9H, s).

(4) Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [34]

25 El compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [34-3] (118 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

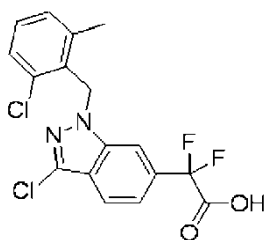
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,99 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48-7,44 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 7,3 Hz), 5,86 (2H, s).

IEN-EM Encontrado: 405 [M + H]<sup>+</sup>

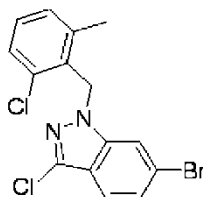
### Ejemplo 35

30 Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-cloro-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [35] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [35])





(1) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1-(2-cloro-6-metilbencil)-1H-indazol [35-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [35-1])



5 El compuesto del título (79 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [34-1] (50,0 mg) y el compuesto [3-2] (45,4 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,29 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,60 (2H, s), 2,42 (3H, s)

(2) Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-cloro-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [35]

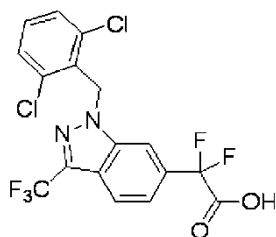
10 El compuesto del título (56,7 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [35-1] (77,7 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,91 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27-7,21 (2H, m), 5,75 (2H, s), 2,44 (3H, s).

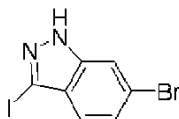
IEN-EM Encontrado: 385 [M + H]<sup>+</sup>

### 15 Ejemplo 36

Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [36] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [36])



20 (1) Síntesis de 6-bromo-3-yodo-1H-indazol [36-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [36-1])

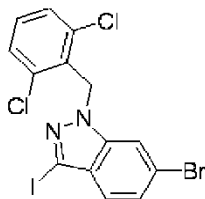


25 A una solución de 6-bromo-1H-indazol (1,11 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron yodo (2,17 g) e hidróxido potásico (1,14 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,45 g) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,22 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,39-7,31 (2H, m).

(2) Síntesis de 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-yodo-1H-indazol [36-2] (en lo sucesivo en el presente documento

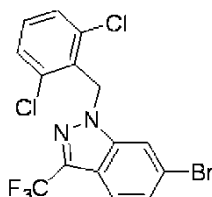
denominado compuesto [36-2])



El compuesto del título (374 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [36-1] (314 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (309 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32-7,27 (3H, m), 5,76 (2H, s).

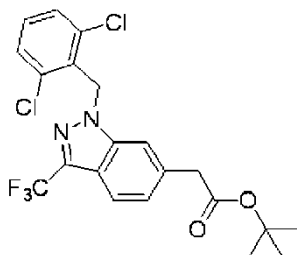
(3) Síntesis de 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol [36-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [36-3])



- 10 A una solución del compuesto [36-2] (374 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron triamida hexametilfosfórica (0,58 ml), yoduro de cobre (I) (72 mg) y difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (286 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, s), 7,41-7,37 (3H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 5,80 (2H, s).

(4) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [36-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [36-4])



- 20 El compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color pardo se preparó a partir del compuesto [36-3] (124 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,39-7,38 (2H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 5,83 (2H, s), 3,66 (2H, s), 1,44 (9H, s).

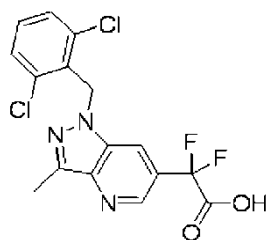
(5) Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [36]

- 25 El compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [36-4] (102 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

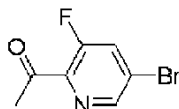
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46-7,44 (2H, m), 7,36-7,34 (1H, m), 5,92 (2H, s). IEN-EM Encontrado: 439 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 37

- 30 Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazol[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [37] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [37])



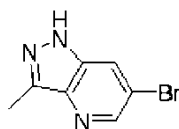
(1) Síntesis de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanona [37-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [37-1])



5 A una solución de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,2 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 74, 4547), en tolueno (22 ml) se añadió una solución 3,0 M en de cloruro de metilmagnesio (5,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel  
10 de sílice para dar el compuesto del título (793 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,68 (3H, s).

(2) Síntesis de 6-bromo-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [37-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [37-2])

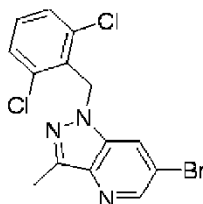


15 El compuesto [37-1] (1,2 g) se disolvió en etilenglicol (11 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (11 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 140 °C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a continuación agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (788 mg) en forma de un cristal de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,51 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,59 (3H, s).

20 IEN-EM Encontrado: 212 [M + H]<sup>+</sup>

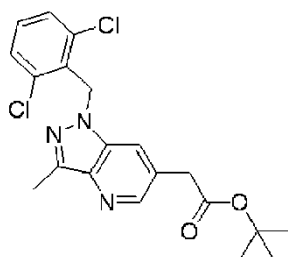
(3) Síntesis de 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [37-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [37-3])



25 El compuesto del título (274 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [37-2] (196 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (361 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,26 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,60 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 370 [M + H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]acetato de terc-butilo [37-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [37-4])



5 A una solución de diciclohexilamina (339  $\mu$ l) en tolueno (5 ml) se añadió una solución 1,65 M en hexano de n-butilitio (1,0 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió acetato de terc-butilo (200  $\mu$ l) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución obtenida se añadió a el compuesto [37-3] (371 mg), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (173 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (87 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (163 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,41 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,24 (1H, m), 5,72 (2H, s), 3,66 (2H, s), 2,62 (3H, s), 1,43 (9H, s).

(5) Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [37]

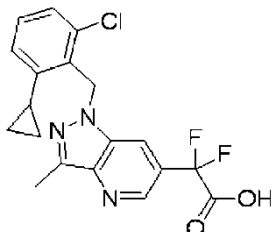
El compuesto del título (92 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [37-4] (154 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 3.

15 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,68 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,1 Hz), 5,88 (2H, s), 2,56 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 386 [M + H] $^+$

### Ejemplo 38

20 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [38] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [38])



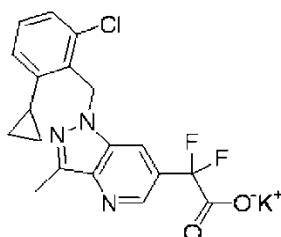
El compuesto del título (5,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [37] (30 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 27.

25 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,65 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,33-7,27 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,98 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,15-2,08 (1H, m), 0,89-0,84 (2H, m), 0,67-0,63 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 392 [M + H] $^+$

### Ejemplo 39

Síntesis de [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacetato potásico [39] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [39])



30

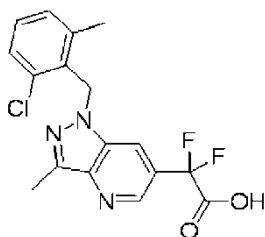
A una solución del compuesto [38] (38 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (97  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 7,4, 1,1 Hz), 5,94 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,14-2,07 (1H, m), 0,89-0,84 (2H, m), 0,67-0,63 (2H, m).

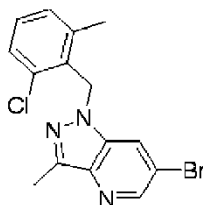
IEN-EM Encontrado: 392 [M-K + 2H] $^+$

#### Ejemplo 40

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [40] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [40])



10 (1) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [40-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [40-1])



15 El compuesto del título (204,1 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [37-2] (194 mg) y el compuesto [3-2] (191,8 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,49 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,62 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,40 (3H, s).

(2) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [40]

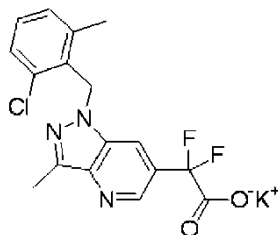
20 El compuesto del título (45,2 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [40-1] (169,4 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,6 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,23-7,22 (1H, m), 5,76 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,44 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 366 [M + H] $^+$

#### Ejemplo 41

25 Síntesis de [1-(2-cloro-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacetato potásico [41] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [41])



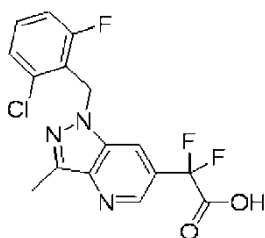
30 A una solución del compuesto [40] (38,4 mg) en etanol (4 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (105  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (42,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,24 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26-7,20 (2H, m), 5,73 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,44 (3H, s).

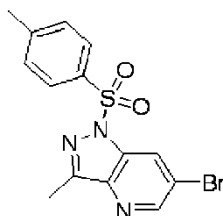
IEN-EM Encontrado: 366 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 42

- 5 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [42] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [42])



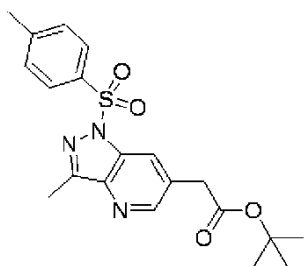
- (1) Síntesis de 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [42-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [42-1])



- 10 El compuesto del título (970,2 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [37-2] (649,0 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 7.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 2,60 (3H, s), 2,40 (3H, s).

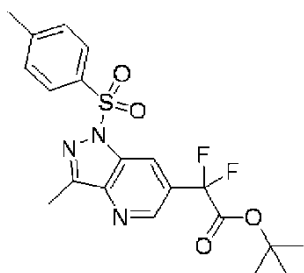
- 15 (2) Síntesis de (3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il) acetato de terc-butilo [42-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [42-2])



El compuesto del título (995,6 mg) en forma de un aceite de color rojo se preparó a partir del compuesto [42-1] (970,2 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,73 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,45 (9H, s).

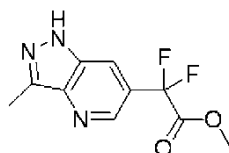
- (3) Síntesis de difluoro(3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il) acetato de terc-butilo [42-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [42-3])



El compuesto del título (900,5 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [42-2] (995,6 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,52 (9H, s).

(4) Síntesis de difluoro(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)acetato de metilo [42-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [42-4])



10 El compuesto del título (259,1 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [42-3] (721,8 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (5) en el Ejemplo 7.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, s), 3,89 (3H, s), 2,65 (3H, s).

(5) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [42]

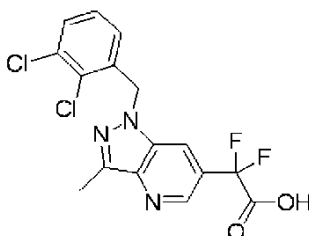
15 El compuesto del título (5,8 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [42-4] (18,9 mg) y cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo (12,3 μl) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,40 (1H, s), 7,40-7,36 (1H, m), 7,31-7,30 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 5,78 (2H, d, J = 1,5 Hz), 2,57 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 370 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 43

20 Síntesis de ácido [1-(2,3-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [43] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [43])



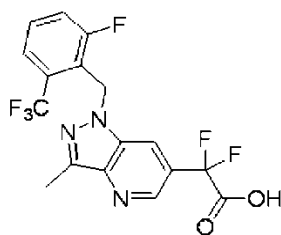
El compuesto del título (4,8 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [42-4] (25,0 mg) y cloruro de 2,3-diclorobencilo (17,0 μl) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,71 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,79 (2H, s), 2,63 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 386 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 44

30 Síntesis de ácido difluoro[1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]acético [44] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [44])



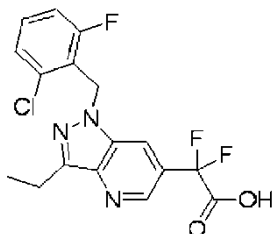
El compuesto del título (16,6 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [42-4] (32,7 mg) y bromuro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencilo (41,9 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (6) a (7) en el Ejemplo 7.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,35 (1H, s), 7,64-7,61 (1H, m), 7,54-7,53 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 5,79 (2H, s), 2,55 (3H, s).

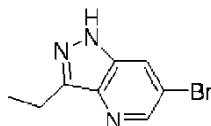
IEN-EM Encontrado: 404 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 45

- 10 Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [45] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [45])



(1) Síntesis de 6-bromo-3-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [45-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [45-1])



- 15 El compuesto del título (225 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (201 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 74, 4547) y cloruro de etilmagnesio de acuerdo con los métodos de los procesos (1) y (2) en el Ejemplo 37.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,87 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,7 Hz), 3,12 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,6 Hz).

- 20 (2) Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [45]

El compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [45-1] (429 mg) y cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo (441 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y los procesos (4) a (6) en el Ejemplo 3.

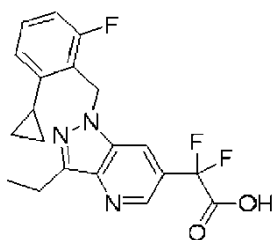
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 5,78 (2H, d, J = 1,7 Hz), 3,03 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,6 Hz).

IEN-EM Encontrado: 384 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 46

Síntesis de ácido [1-(2-ciclopropil-6-fluorobencil)-3-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [46] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [46])





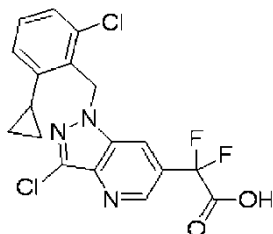
El compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [45] (50 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 27.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,64 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,31-7,25 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,87 (2H, d, J = 1,5 Hz), 3,05 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,23-2,16 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,91-0,86 (2H, m), 0,65-0,61 (2H, m).

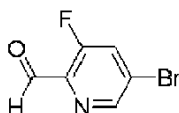
IEN-EM Encontrado: 390 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 47

10 Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [47] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [47])



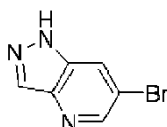
(1) Síntesis de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbaldehído [47-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [47-1])



15 Se disolvió 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (4,5 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 74, 4547), en diclorometano (140 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución 1,0 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (33 ml) a la mezcla a -78 °C y la solución se calentó a 0 °C y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (848 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,17 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 9,1, 1,3 Hz).

25 (2) Síntesis de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [47-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [47-2])

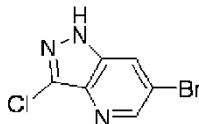


30 A una solución del compuesto [47-1] (426 mg) en etilenglicol (2,1 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (197 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140 °C durante 23 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con una solución mixta de cloroformo/isopropanol (proporción en volumen 10/1). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (275 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,17 (1H, a), 8,65 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,04 (1H, s).

IEN-EM Encontrado: 198 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [47-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [47-3])

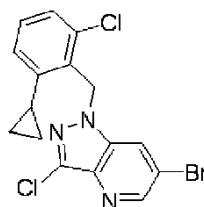


- 5 A una solución del compuesto [47-2] (123 mg) en acetonitrilo (4,1 ml) se añadió N-clorosuccinimida (91 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió de nuevo N-clorosuccinimida (91 mg) a la mezcla de reacción a 60 °C y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,99 (1H, a), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,0 Hz).

IEN-EM Encontrado: 232 [M + H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [47-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [47-4])



- 15 El compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [47-3] (119 mg) y el compuesto [12-2] (134 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33-7,25 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,86 (2H, s), 2,16-2,09 (1H, m), 0,98-0,92 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m).

- 20 (5) Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [47]

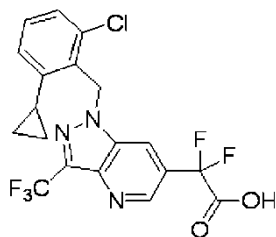
El compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [47-4] (88 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,75 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34-7,28 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 6,6, 2,0 Hz), 6,03 (2H, s), 2,19-2,12 (1H, m), 0,92-0,87 (2H, m), 0,69-0,65 (2H, m).

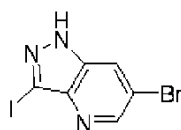
- 25 IEN-EM Encontrado: 412 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 48

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [48] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [48])



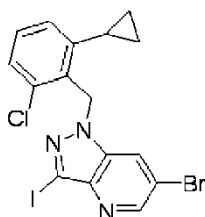
- 30 (1) Síntesis de 6-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [48-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [48-1])



El compuesto del título (1,02 g) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [47-2] (482 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 36.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,0 Hz).

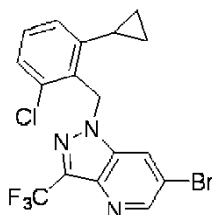
- 5 (2) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [48-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [48-2])



El compuesto del título (395 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [48-1] (510 mg) y el compuesto [12-2] (277 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,33-7,25 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,94 (2H, s), 2,14-2,07 (1H, m), 0,96-0,91 (2H, m), 0,65-0,61 (2H, m).

(3) 6-Bromo-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [48-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [48-3])



- 15 El compuesto del título (243 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [48-2] (394 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 36.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34-7,29 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,98 (2H, s), 2,11-2,05 (1H, m), 0,96-0,91 (2H, m), 0,66-0,62 (2H, m).

(4) Ácido [1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]difluoroacético [48]

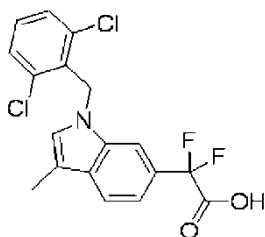
- 20 El compuesto del título (61 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [48-3] (186 mg) de acuerdo con los métodos de los procesos (4) a (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,90 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,30-7,28 (2H, m), 7,12-7,10 (1H, m), 6,09 (2H, s), 2,16-2,12 (1H, m), 0,89-0,86 (2H, m), 0,66-0,64 (2H, m).

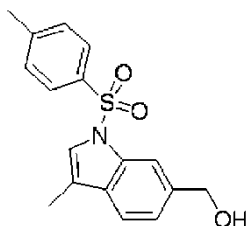
IEN-EM Encontrado: 446 [M + H]<sup>+</sup>

## 25 Ejemplo 49

Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético [49] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49])



(1) Síntesis de (3-metil-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol [49-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49-1])

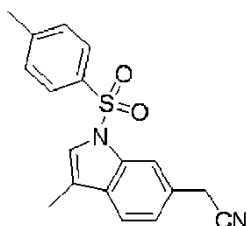


5 A una solución de 3-metil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (1,3 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (WO 1998/15530 A), en 2-pentanona (40 ml) se añadieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (2,0 g) y carbonato potásico (2,9 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y a la solución se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio

10 (518 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,6 g) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,31-7,26 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,1 Hz), 2,34 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,77 (1H, t, J = 5,4 Hz).

(2) Síntesis de (3-metil-1-tosil-1H-indol-6-il)acetoniitrilo [49-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49-2])

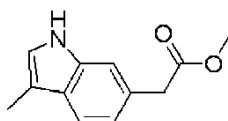


20 Una solución del compuesto [49-1] (1,6 g) en cloroformo (12 ml) se enfrió a 0 °C, se añadieron trietilamina (0,97 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,54 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (20 ml) y a la

25 mezcla se le añadió cianuro sódico (516 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,23-7,21 (3H, m), 3,86 (2H, s), 2,34 (3H, s), 2,24 (3H, s).

(3) Síntesis de (3-metil-1H-indol-6-il)acetato de metilo [49-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49-3])



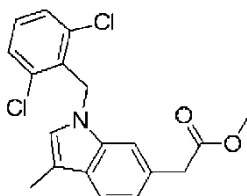
35 A una solución del compuesto [49-2] (1,3 g) en etanol (10 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N (10 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificación y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la solución se añadieron carbonato potásico (846 mg) y yoduro de metilo (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

40

La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (677 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,96 (1H, s), 3,74 (2H, s), 3,69 (3H, s), 2,33 (3H, s).

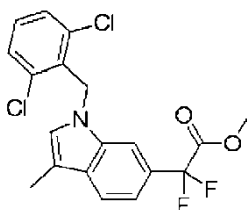
(4) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indol-6-il]acetato de metilo [49-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49-4])



- 10 A una solución del compuesto [49-3] (272 mg) en N-metil-2-pirrolidona (4 ml) se añadieron carbonato potásico (555 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (516 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (206 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44-7,36 (3H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,65 (1H, s), 5,45 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,69 (3H, s), 2,24 (3H, s).

(5) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacetato de metilo [49-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [49-5])



- 20 El compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [49-4] (77 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45-7,20 (4H, m), 6,81 (1H, s), 5,51 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,26 (3H, s).

- 25 (6) Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético [49]

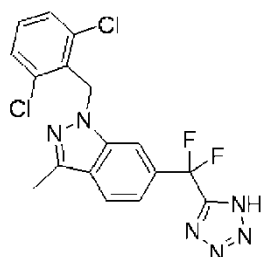
A una solución del compuesto [49-5] (26 mg) en metanol (1 ml) se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,14 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de SO<sub>3</sub>H en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,85 (1H, s), 5,58 (2H, s), 2,25 (3H, s).

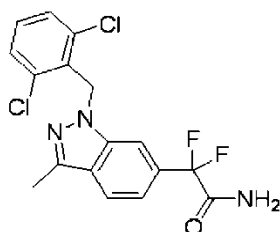
IEN-EM Encontrado: 384 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 50

- 35 Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [50] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [50])



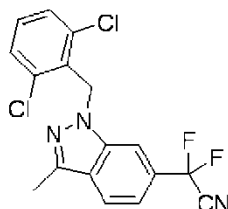
(1) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetamida [50-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [50-1])



- 5 A una solución del compuesto [1] (192 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron cloruro de tionilo (180  $\mu$ l) y N,N-dimetilformamida (18  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y la solución se añadió a una solución de amoníaco al 28 % (500  $\mu$ l) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,86 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,38-7,33 (2H, m), 5,80 (2H, s), 2,50 (3H, s).

- 15 (2) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetonitrilo [50-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [50-2])



- 20 A una solución del compuesto [50-1] (65 mg) en 1,4-dioxano (1,7 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (187  $\mu$ l) y anhídrido trifluoroacético (93  $\mu$ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (61 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,80 (2H, s), 2,56 (3H, s).

(3) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [50]

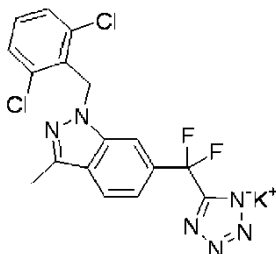
- 25 A una solución del compuesto [50-2] (61 mg) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) se añadió azida sódica (16 mg) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió a continuación ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (57 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 7,43-7,41 (2H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,49 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 409 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 51**

Síntesis de 5-[1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluorometil-1H-tetrazol-1-uro potásico [51] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [51])



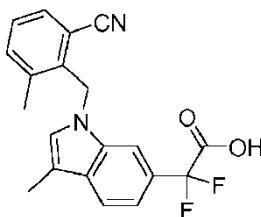
- 5 A una solución del compuesto [50] (48 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (117  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (51 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,43-7,41 (2H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,49 (3H, s).

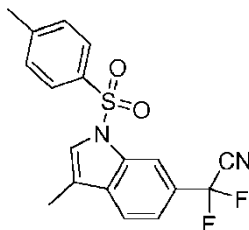
- 10 IEN-EM Encontrado: 409  $[\text{M-K} + 2\text{H}]^+$

Ejemplo 52 (no entra dentro de la presente invención)

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético [52] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [52])



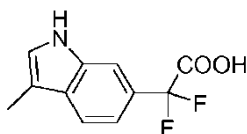
- 15 (1) Síntesis de difluoro(3-metil-1-tosil-1H-indol-6-il)acetonitrilo [52-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [52-1])



El compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [49-2] (1,16 g) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,30 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52-7,50 (2H, m), 7,27-7,25 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,28 (3H, s).

(2) Síntesis de ácido difluoro(3-metil-1H-indol-6-il)acético [52-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [52-2])

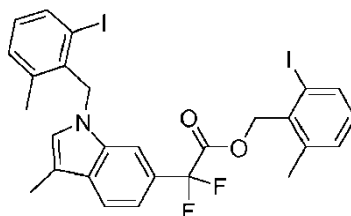


- 25 A una solución del compuesto [52-1] (180 mg) en etanol (5 ml) se añadió una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80  $^\circ\text{C}$  durante 8 horas. se añadió ácido clorhídrico 2N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice para dar el compuesto del título (69 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,06 (1H, t, J = 0,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,0 Hz), 2,33 (3H, d, J = 1,0 Hz).

- 5 (3) Síntesis de difluoro[1-(2-yodo-6-metilbencil)-3-metil-1H-indol-6-il]acetato de 2-yodo-6-metilbencilo [52-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [52-3])



El compuesto del título (92 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [52-2] (69 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,17 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,18 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,0 Hz), 5,66 (2H, s), 5,39 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,24 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,21 (3H, s).

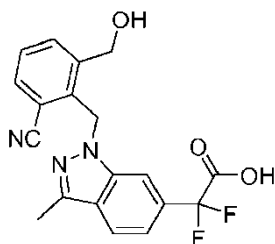
(4) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético [52] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [52])

- 15 A una solución del compuesto [52-3] (90 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron metanol (2 ml) y una solución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 días. se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título (5 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del residuo obtenido de acuerdo con el método del proceso (5) en el siguiente Ejemplo 55.

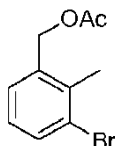
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,04 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,84-7,79 (1H, m), 7,61-7,49 (3H, m), 6,87 (1H, s), 5,50 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Ejemplo 53 (no entra dentro de la presente invención)

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [53] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53])



- 25 (1) Síntesis de acetato de 3-bromo-2-metilbencilo [53-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-1])

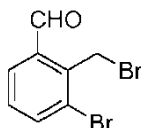


- 30 A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (490 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron borohidruro sódico (519 mg) y yodo (878 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se añadieron trietilamina (1,2 ml) y anhídrido acético (0,82 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica  
35 obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (664 mg) en forma de un



aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,14 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,11 (3H, s).

(2) Síntesis de 3-bromo-2-bromometilbenzaldehído [53-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-2])

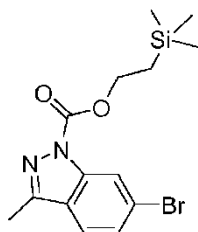


5

El compuesto del título (168 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [53-1] (232 mg), N-bromosuccinimida (381 mg) y α,α'-azobis(isobutironitrilo) (22 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,19 (1H, s), 7,85-7,80 (2H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 5,14 (2H, s).

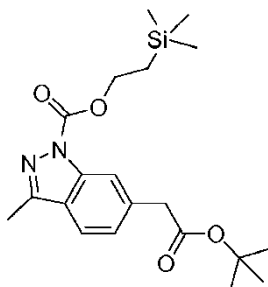
10 (3) Síntesis de 6-bromo-3-metilindazol-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo [53-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-3])



15 A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (1,0 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), en 1,4-dioxano (24 ml) se añadieron hidruro sódico (227 mg) y N-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]succinimida (1,84 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,44 g) en forma de un aceite incoloro.

20 IEN-EM Encontrado: 355 [M + H]<sup>+</sup>

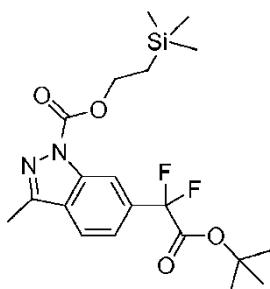
(4) Síntesis de 6-terc-butoxicarbonilmetil-3-metilindazol-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo [53-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-4])



25 El compuesto del título (756 mg) en forma de un aceite de color rojo se preparó a partir del compuesto [53-3] (1,44 g), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (47 mg), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (58 mg) y una solución 0,5 M en éter dietílico de cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc (18 ml) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

IEN-EM Encontrado: 391 [M + H]<sup>+</sup>

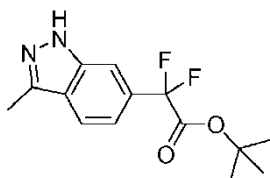
30 (5) Síntesis de 6-(terc-butoxicarbonildifluorometil)-3-metil-indazol-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo [53-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-5])



El compuesto del título (424 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [53-4] (583 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

IEN-EM Encontrado: 427 [M + H]<sup>+</sup>

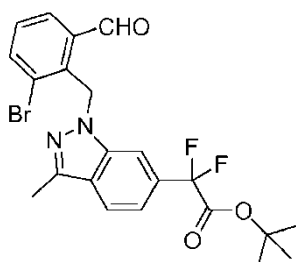
- 5 (6) Síntesis de difluoro(3-metil-1H-indazol-6-il)acetato de terc-butilo [53-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-6])



- 10 Una solución del compuesto [53-5] (260 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió una solución acuosa 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,73 ml) a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (179 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 283 [M + H]<sup>+</sup>

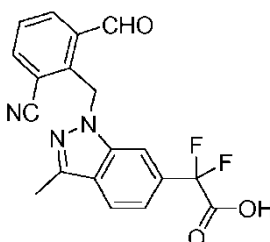
- 15 (7) Síntesis de [1-(2-bromo-6-formilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de terc-butilo [53-7] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-7])



El compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [53-2] (63 mg) y el compuesto [53-6] (50 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

- 20 IEN-EM Encontrado: 479 [M + H]<sup>+</sup>

(8) Síntesis de ácido 1-(2-ciano-6-formilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [53-8] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [53-8])

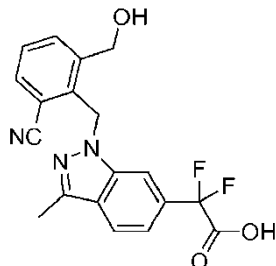


El compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [53-7] (26 mg)

de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 5.

IEN-EM Encontrado: 370 [M + H]<sup>+</sup>

(9) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [53]

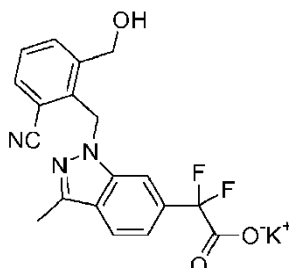


- 5 A una solución del compuesto [53-8] (18 mg) en metanol (2 ml) se añadió borohidruro sódico (5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,80 (2H, s), 4,62 (2H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 372 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 54 (no entra dentro de la presente invención)

- 15 Síntesis de [1-(2-ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico [54] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [54])

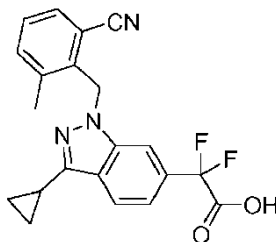


A una solución del compuesto [53] (14 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (37 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color blanco.

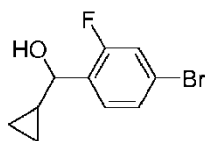
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74-7,72 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,79 (2H, s), 4,52 (2H, s), 2,48 (3H, s).

#### Ejemplo 55 (no entra dentro de la presente invención)

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [55] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55])



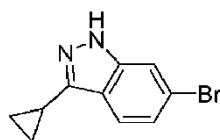
- 25 (1) 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-ciclopropilmetanol [55-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-1])



5 A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,0 g) en éter dietílico (34 ml) se añadió una solución 0,7 M en de bromuro de ciclopropilmagnesio (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (4,18 g) en forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,44 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 1,7 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 8,3, 3,4 Hz), 0,64 (1H, dd, J = 5,1, 2,9 Hz), 0,54-0,41 (4H, m).

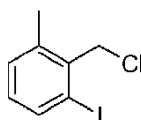
10 (2) Síntesis de 6-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol [55-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-2])



15 A una solución del compuesto [55-1] (3,62 g) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió dióxido de manganeso (6,12 g) y la mezcla se agitó a 115 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un aceite incoloro (457 mg). A una solución del aceite obtenido anterior en etilenglicol (10 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (202 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,57 (1H, a), 7,61 (2H, t, J = 12,5 Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 2,22-2,17 (1H, m), 1,06-1,04 (4H, m).

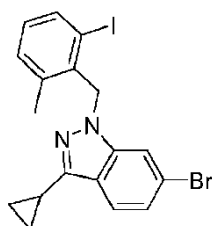
(3) Síntesis de cloruro de 2-yodo-6-metilbencilo [55-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-3])



25 A una suspensión de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (2,01 g) en agua (4 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a 0 °C. A la mezcla se añadieron una solución de nitrito sódico (1,19 g) en agua (3 ml) y una solución de yoduro potásico (7,18 g) en agua (5 ml) a 0 °C. Después haberse calentado a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y a la mezcla se le añadió complejo de boranodimetilsulfuro (9,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron metanol y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (20 ml). A la mezcla se le añadió cloruro cianúrico (2,70 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con hexano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,28 g) en forma de un sólido de color amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,81 (2H, s), 2,52 (3H, s).

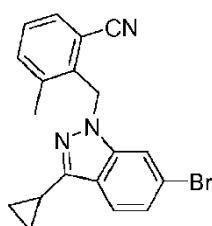
40 (4) Síntesis de [6-bromo-3-ciclopropil-1-(2-yodo-6-metilbencil)-1H-indazol [55-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-4])



El compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [55-2] (202 mg) y el compuesto [55-3] (250 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,18-7,14 (3H, m), 5,58 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,14 (1H, m), 0,99 (4H, dt, J = 6,2, 2,1 Hz).

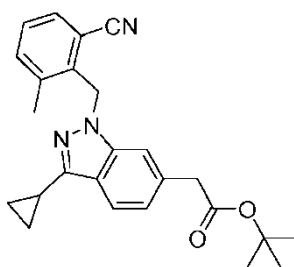
(5) Síntesis de 2-(6-bromo-3-ciclopropilindazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [55-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-5])



10 A una solución del compuesto [55-4] (360 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron cianuro de cinc (145 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (177 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (147 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 366 [M + H]<sup>+</sup>

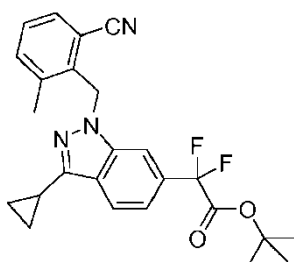
15 (6) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]acetato de terc-butilo [55-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-6])



20 El compuesto del título (36 mg) en forma de un aceite de color rojo se preparó a partir de una solución del compuesto [55-5] (122 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (10 mg), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (10 mg) y una solución 0,5 M en éter dietílico de bromuro de 2-(terc-butoxi)-2-oxoetilcinc (1,3 ml) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 3.

IEN-EM Encontrado: 402 [M + H]<sup>+</sup>

(7) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de terc-butilo [55-7] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [55-7])



El compuesto del título (43 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [55-6] (54 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 3.

IEN-EM Encontrado: 438 [M + H]<sup>+</sup>

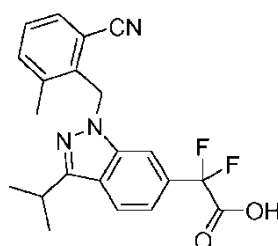
(8) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [55]

- 5 El compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [55-7] (43 mg) de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,79 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 6,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 5,66 (2H, s), 2,22-2,17 (4H, m), 1,01-0,96 (4H, m).

**Ejemplo 56 (no entra dentro de la presente invención)**

- 10 Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-isopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [56] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [56])

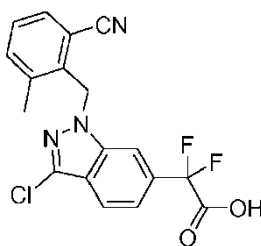


- 15 El compuesto del título (8,7 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,0 g) y una solución 1,0 M en éter de cloruro de isopropilmagnesio (32 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 55.

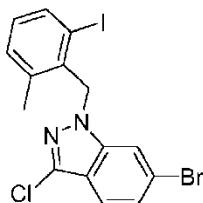
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 16,1, 8,3 Hz), 5,73 (2H, s), 3,35 (1H, c, J = 7,0 Hz), 2,24 (3H, s), 1,39 (6H, dd, 16,5, 8,4 Hz).

Ejemplo 57 (no entra dentro de la presente invención)

- 20 Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [57] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57])



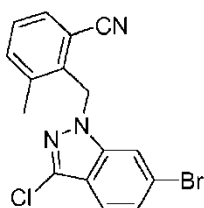
(1) Síntesis de 6-bromo-3-cloro-1-(2-yodo-6-metilbencil)-1H-indazol [57-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57-1])



- 25 El compuesto del título (1,26 g) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [34-1] (728 mg) y el compuesto [55-3] (920 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 462 [M + H]<sup>+</sup>

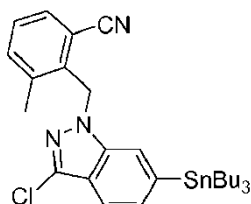
(2) Síntesis de 2-(6-bromo-3-cloroindazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [57-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57-2])



El compuesto del título (384 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [57-1] (1,26 g) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 55.

IEN-EM Encontrado: 362 [M + H]<sup>+</sup>

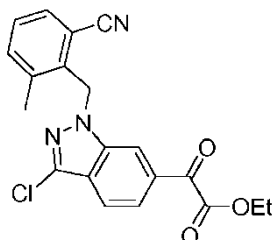
- 5 (3) Síntesis de 2-(3-cloro-6-tributilestanilindazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [57-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57-3])



El compuesto del título (171 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [57-2] (147 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 1.

- 10 IEN-EM Encontrado: 572 [M + H]<sup>+</sup>

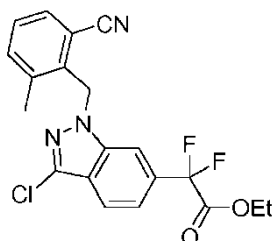
(4) Síntesis de [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [57-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57-4])



- 15 El compuesto del título (28 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [57-3] (171 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 382 [M + H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de etilo [57-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [57-6])



- 20 El compuesto del título (19 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [57-4] (28 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 404 [M + H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético [57]

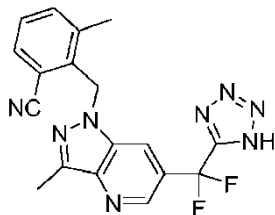
- 25 A una solución del compuesto [57-5] (32 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada

de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color blanco.

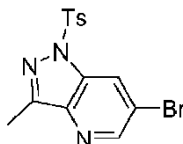
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,01 (1H, s), 7,73-7,65 (2H, m), 7,53 (2H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9,1, 6,2 Hz), 5,78 (2H, s), 2,27 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 376 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 58

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [58] (de ahora en adelante compuesto [58])



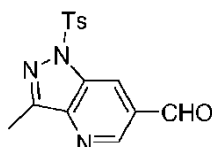
10 (1) Síntesis de 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [58-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-1])



15 Una solución del compuesto [37-2] (1,03 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de terc-butóxido potásico (5,0 ml) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (937 mg) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (1,48 g) en forma de un sólido de color amarillo.

IEN-EM Encontrado: 366 [M + H]<sup>+</sup>

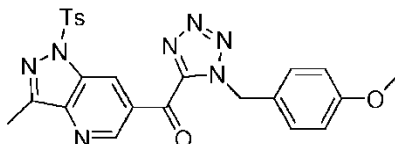
(2) Síntesis de 3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carbaldehído [58-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-2])



20 A una solución del compuesto [58-1] (1,48 g) en n-propanol (10 ml) se añadieron viniltrifluoroborato potásico (599 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (67 mg) y trietilamina (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo obtenido se disolvió en terc-butanol (12 ml) y agua (5 ml), se añadieron una solución acuosa al 4 % de tetraóxido de osmio (1 ml) y peryodato sódico (2,66 g) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (574 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

30 IEN-EM Encontrado: 316 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de [1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il][3-metil-1-tosil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]metanona [58-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-3])

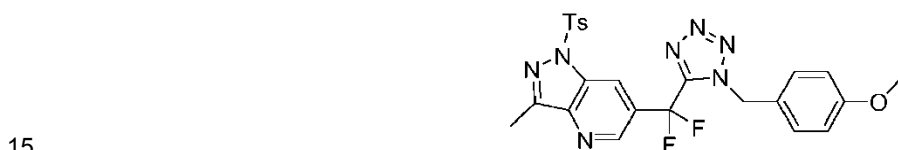




5 A una solución de 1-(4-metoxibencil)tetrazol (693 mg), que se obtuvo por el método descrito en el documento (Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, n.º 11, pp. 1759-1762), en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -98 °C y se añadió una  
 10 solución 1,64 M en n-hexano de n-butilitio (2,2 ml) a -98 °C. Después se añadió una solución del compuesto [58-2] (574 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a -98 °C y la mezcla se agitó a -98 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió dióxido de manganeso (1,72 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (631 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

IEN-EM Encontrado: 504 [M + H]<sup>+</sup>

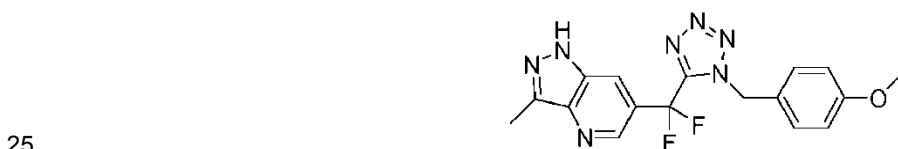
(4) Síntesis de 6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [58-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-4])



20 A una solución del compuesto [58-3] (628 mg) en diclorometano (5 ml) se añadieron trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,2 ml) y etanol (0,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadieron agua y una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (131 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

IEN-EM Encontrado: 526 [M + H]<sup>+</sup>

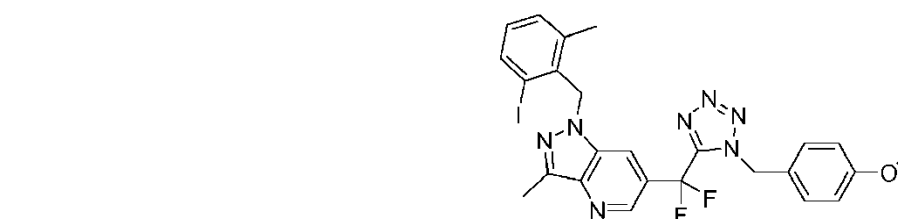
(5) Síntesis de 6-{difluoro [1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [58-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-5])



30 A una solución del compuesto [58-4] (129 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución 5 N acuosa de hidróxido sódico (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 372 [M + H]<sup>+</sup>

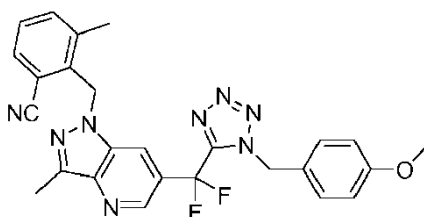
(6) Síntesis de 2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-1-(2-yodo-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [58-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-6])



El compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [58-5] (41 mg) y el compuesto [55-3] (63 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 602 [M + H]<sup>+</sup>

(7) Síntesis de 2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [58-7] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [58-7])



El compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [58-6] (31 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 5.

IEN-EM Encontrado: 501 [M + H]<sup>+</sup>

5 (8) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [58]

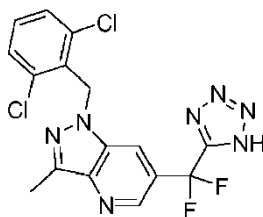
Se añadieron anisol (100  $\mu$ l) y ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto [58-7] (26 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,81 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,36 (3H, s).

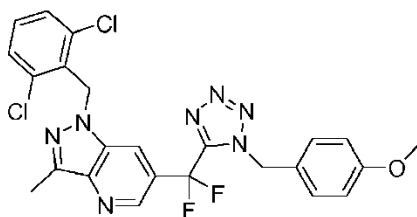
IEN-EM Encontrado: 381 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 59**

Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [59] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [59])



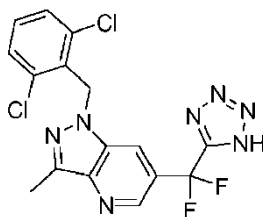
15 (1) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [59-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [59-1])



20 El compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [58-5] (45 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (34 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 530 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [59]

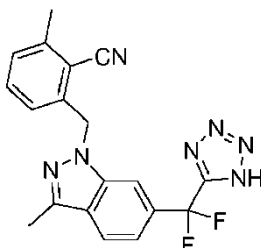


25 El compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [59-1] (32 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

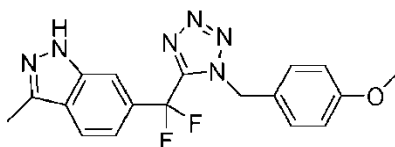
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 6,8 Hz), 5,87 (2H, s), 2,57 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 410 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 60

- 5 Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-indazol-1-ilmetil}-6-metilbenzonitrilo [60] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60])



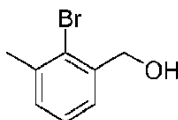
- (1) Síntesis de 6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol [60-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60-1])



- 10 El compuesto del título (654 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (1,20 g), que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W), de acuerdo con los métodos de los procesos (1) a (5) en el Ejemplo 58.

IEN-EM Encontrado: 371 [M + H]<sup>+</sup>

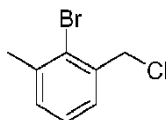
- 15 (2) Síntesis de (2-bromo-3-metilfenil)metanol [60-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60-2])



- 20 A una solución de ácido 2-bromo-3-metilbenzoico (2,00 g) en tetrahidrofurano (47 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (706 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (832 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32-7,29 (1H, m), 7,25-7,18 (2H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,43 (3H, s), 2,04 (1H, t, J = 6,3 Hz).

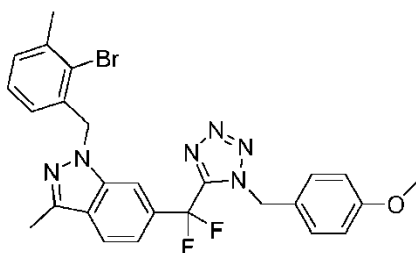
- 25 (3) Síntesis de 2-bromo-1-clorometil-3-metilbenceno [60-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60-3])



El compuesto del título (738 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [60-2] (832 mg) y cloruro cianúrico (840 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32-7,29 (1H, m), 7,23-7,20 (2H, m), 4,74 (2H, s), 2,45 (3H, s).

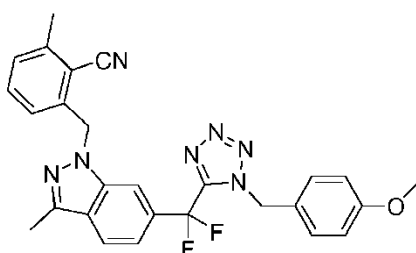
- 30 (4) Síntesis de 1-(2-bromo-3-metilbencil)-6-difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol [60-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60-4])



El compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (71 mg) y el compuesto [60-3] (69 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 553 [M + H]<sup>+</sup>

- 5 (5) Síntesis de 2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metilindazol-1-ilmetil)-6-metilbenzonitrilo [60-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [60-5])



El compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-4] (95 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 5.

- 10 IEN-EM Encontrado: 500 [M + H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metilindazol-1-ilmetil}-6-metilbenzonitrilo [60]

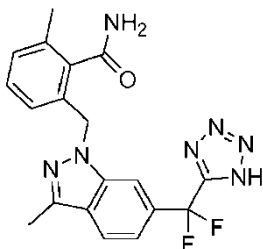
El compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-5] (60 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,41-7,39 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,79 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,55 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 380 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 61

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metilindazol-1-ilmetil}-6-metilbenzamida [61] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [61])



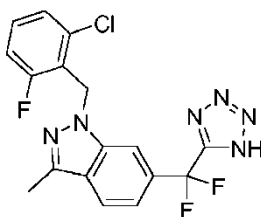
- 20 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) al compuesto [60] (10 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,87-7,85 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,65 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,39 (3H, s).

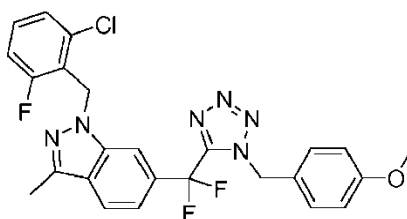
IEN-EM Encontrado: 398 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 62

Síntesis de 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [62] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [62])



- 5 (1) Síntesis de 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-[difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol [62-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [62-1])



El compuesto del título (123 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (106 mg) y cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo (49  $\mu$ l) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 513 [M + H]<sup>+</sup>

- 10 (2) Síntesis de 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-H-indazol [62]

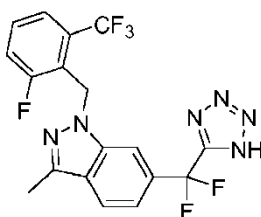
El compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [62-1] (49 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,84-7,81 (2H, m), 7,39-7,33 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,70 (2H, s), 2,52 (3H, s).

- 15 IEN-EM Encontrado: 393 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 63

Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol [63] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [63])



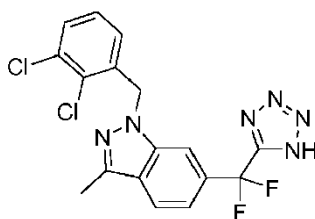
- 20 El compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (80 mg) y bromuro de 2-fluoro-6-trifluorobencilo (72 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,63-7,55 (2H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 5,69 (2H, s), 2,48 (3H, s).

- 25 IEN-EM Encontrado: 427 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 64

Síntesis de 1-(2,3-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [64] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [64])



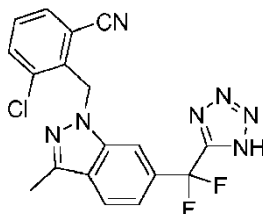
El compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (30 mg) y cloruro de 2,3-diclorobencilo (15  $\mu$ l) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

- 5 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,74 (2H, s), 2,59 (3H, s).

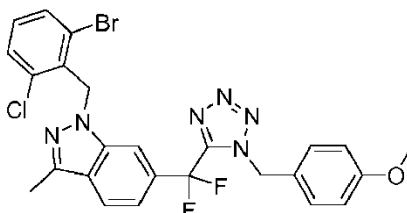
IEN-EM Encontrado: 409 [M + H] $^+$

### Ejemplo 65

- 10 Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [65] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [65])



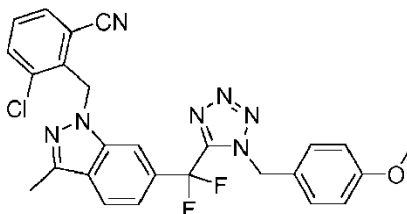
(1) Síntesis de 1-(2-bromo-6-clorobencil)-6-difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol [65-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [65-1])



- 15 El compuesto del título (143 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (104 mg) y el compuesto [5-2] (104 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 573 [M + H] $^+$

(2) Síntesis de 3-cloro-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)benzonitrilo [65-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [65-2])



- 20 El compuesto del título (104 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [65-1] (143 mg), cianuro de cinc (22 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 5.

IEN-EM Encontrado: 520 [M + H] $^+$

- 25 (3) Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [65]

El compuesto del título (66 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [65-2] (100

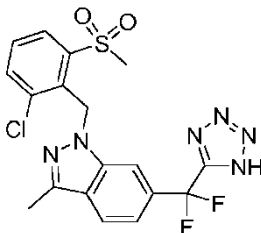
mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,93 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 5,82 (2H, s), 2,50 (3H, s).

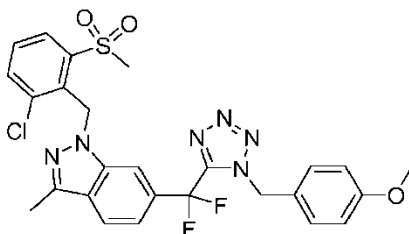
IEN-EM Encontrado: 400 [M + H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 66

Síntesis de 1-(2-cloro-6-metanosulfonilbencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [66] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [66])



10 (1) Síntesis de 1-(2-cloro-6-metanosulfonilbencil)-6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol [66-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [66-1])



15 A una solución del compuesto [65-1] (29 mg) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) se añadieron metanosulfonato sódico (61 mg), yoduro de cobre (I) (9,5 mg), L-prolina (12 mg) e hidróxido sódico (4,0 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg) en forma de un material amorfo de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 573 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 1-(2-cloro-6-metanosulfonilbencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [66]

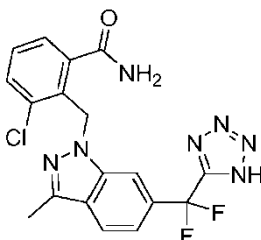
20 El compuesto del título (15 mg) en forma de un material amorfo de color blanco se preparó a partir del compuesto [66-1] (26 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,96 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 6,17 (2H, s), 3,20 (3H, s), 2,46 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 453 [M + H]<sup>+</sup>

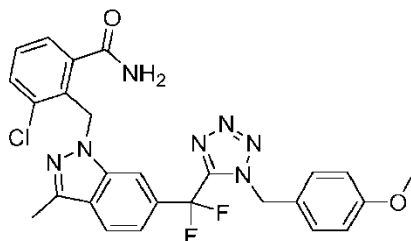
## 25 Ejemplo 67

Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzamida [67] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [67])



(1) Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzamida

[67-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [67-1])



- 5 A una solución del compuesto [65-2] (40 mg) en metanol (1,5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 538 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-cloro-2-((6-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil)-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)benzamida [67]

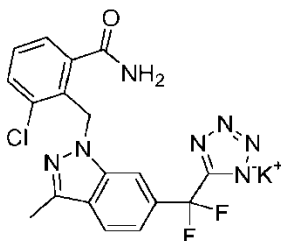
- 10 El compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [67-1] (39 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 5,81 (2H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 418 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 68

- 15 Síntesis de 5-[1-(2-carbamoil-6-clorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluorometil-1H-tetrazol-1-uro potásico [68] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [68])



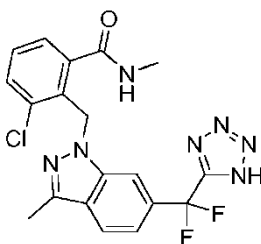
- 20 A una solución del compuesto [67] (19 mg) en etanol (2,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (45 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,48 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,78 (2H, s), 2,48 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 418 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

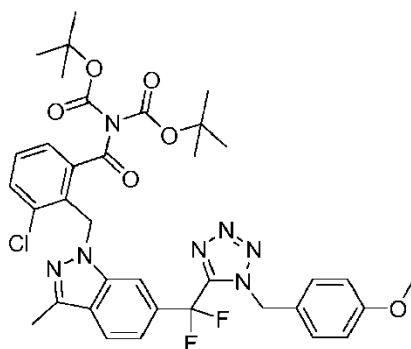
### Ejemplo 69

- 25 Síntesis de 3-cloro-2-((6-(difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil)-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-N,N-(di-terc-butoxicarbonil)benzamida [69] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [69])



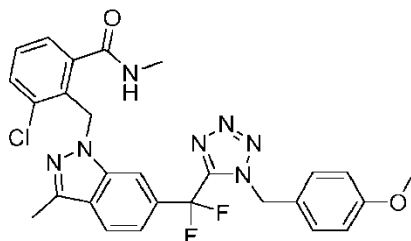
- (1) Síntesis de 3-cloro-2-((6-(difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil)-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-N,N-(di-terc-butoxicarbonil)benzamida [69-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [69-1])





5 El compuesto [67-1] (82 mg) se suspendió en acetonitrilo (3,0 ml) y a la suspensión se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (107 mg) y 4-dimetilaminopiridina (3,8 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (71 mg) en forma de un material amorfo de color amarillo. IEN-EM Encontrado: 738 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-cloro-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-N-metilbenzamida [69-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [69-2])



10 A una solución del compuesto [69-1] (71 mg) en diclorometano (1,0 ml) se añadió una solución 2,0 M en tetrahidrofurano de metilamina (0,24 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (45 mg) en forma de un material amorfo de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 552 [M + H]<sup>+</sup>

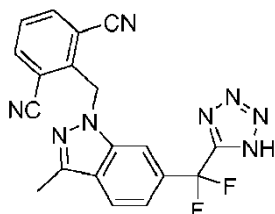
15 (3) Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-N-metilbenzamida [69]

El compuesto del título (16 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [69-2] (23 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,52-7,50 (1H, m), 7,40-7,31 (3H, m), 5,77 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,49 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 432 [M + H]<sup>+</sup>

## 20 Ejemplo 70

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isofalocnitrilo [70] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [70])



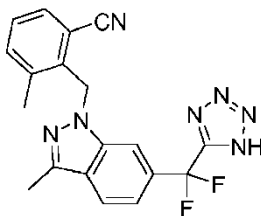
25 El compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [65-1] (258 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (5) en el Ejemplo 5 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,89 (2H, s), 2,51 (3H, s).

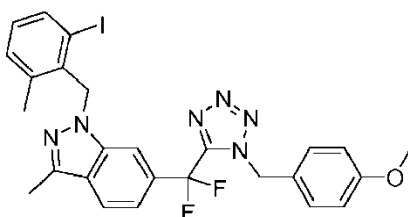
IEN-EM Encontrado: 391 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 71**

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [71] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [71])



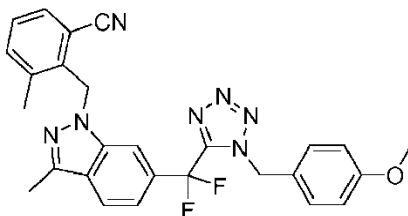
- 5 (1) Síntesis de 6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-1-(2-yodo-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol [71-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [71-1])



El compuesto del título (119 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (100 mg) y el compuesto [55-3] (94 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

- 10 IEN-EM Encontrado: 601 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [71-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [71-2])



- 15 A una solución del compuesto [71-1] (70 mg) en N,N-dimetilformamida (2,3 ml) se añadieron cianuro de cinc (19 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (21 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (22 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato potásico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía
- 20 en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 500 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [71]

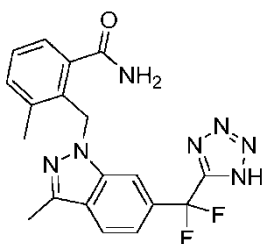
El compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [71-2] (46 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,75 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 380 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 72**

- 30 Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilbenzamida [72] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [72])



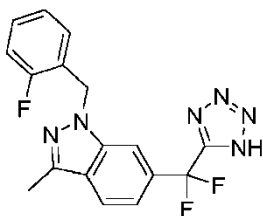
El compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [71-2] (311 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 67 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,78 (1H, s), 7,38-7,26 (4H, m), 5,72 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,19 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 398 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 73

Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-1-(2-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol [73] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [73])



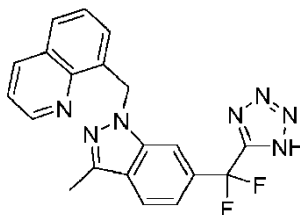
10 El compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (30 mg) y cloruro de 2-fluorobencilo (13 μl) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,86-7,82 (2H, m), 7,36-7,27 (2H, m), 7,12-7,06 (3H, m), 5,64 (2H, s), 2,57 (3H, s).

15 IEN-EM Encontrado: 359 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 74

Síntesis de 8-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}quinolina [74] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [74])



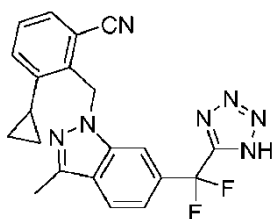
20 El compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [60-1] (54 mg) y 8-(bromometil)quinolina (42 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,96 (1H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,01 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,3, 4,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,2, 7,2 Hz), 7,39-7,37 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 6,25 (2H, s), 2,58 (3H, s).

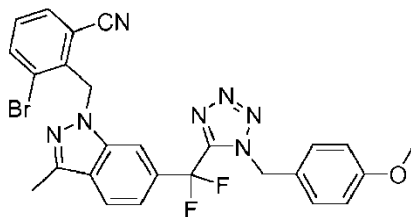
IEN-EM Encontrado: 392 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 75

Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [75] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [75])



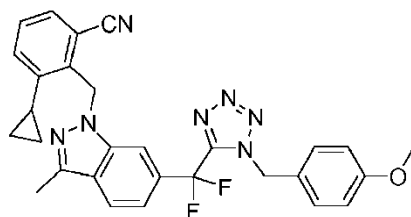
(1) Síntesis de 3-bromo-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)benzonitrilo [75-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [75-1])



5 El compuesto del título (129 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (100 mg) y el compuesto [32-2] (97 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 564 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-ciclopropil-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)benzonitrilo [75-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [75-2])



10 El compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [75-1] (70 mg), monohidrato del ácido ciclopropilborónico (26 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,2 mg) y carbonato de cesio (121 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 12.

IEN-EM Encontrado: 526 [M + H]<sup>+</sup>

15 (3) Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [75]

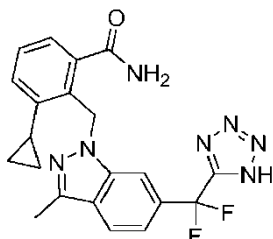
El compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [75-2] (40 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38-7,35 (2H, m), 5,92 (2H, s), 2,51 (3H, s), 1,83-1,79 (1H, m), 0,76-0,72 (2H, m), 0,58-0,54 (2H, m).

20 IEN-EM Encontrado: 406 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 76

Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzamida [76] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [76])



25 El compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [75-2] (35 mg)

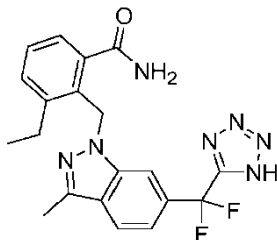
de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 67 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,38-7,31 (3H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 5,90 (2H, s), 2,51 (3H, s), 1,76-1,69 (1H, m), 0,73-0,68 (2H, m), 0,54-0,50 (2H, m).

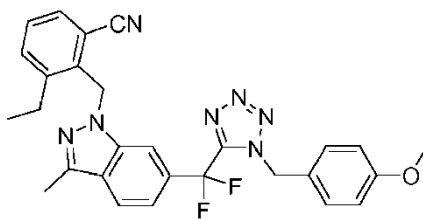
IEN-EM Encontrado: 424 [M + H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 77

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-etilbenzamida [77] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [77])



10 (1) Síntesis de 2-{6-[difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-etilbenzonitrilo [77-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [77-1])



15 El compuesto [75-1] (48 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (7,0 mg) y carbonato potásico (59 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2,1 ml). A la mezcla se le añadió una solución 1,0 M en tolueno de dietilcinc (256 μl) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un material amorfo de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 514 [M + H]<sup>+</sup>

20 (2) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-etilbenzamida [77]

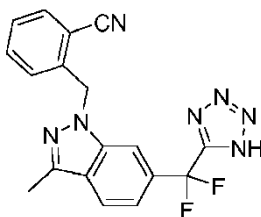
El compuesto del título (5,0 mg) en forma de un material amorfo de color blanco se preparó a partir del compuesto [75-1] (20 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 67 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,86-7,82 (2H, m), 7,39-7,35 (4H, m), 5,75 (2H, s), 2,66 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz).

25 IEN-EM Encontrado: 412 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 78

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [78] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [78])



30 El compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (50 mg) y 2-bromometilbenzonitrilo (34 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el

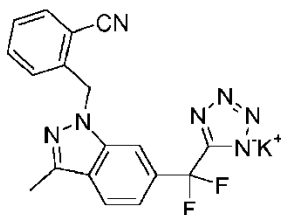
Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,81 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 366 [M + H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 79

Síntesis de 5-[[1-(2-cianobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluorometil]-1H-tetrazol-1-uro potásico [79] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [79])



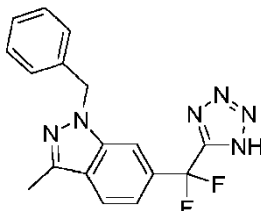
10 A una solución del compuesto [78] (19 mg) en etanol (2,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (51 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82-7,75 (3H, m), 7,53 (1H, td, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,44 (1H, td, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,81 (2H, s), 2,57 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 366 [M-K + 2H]<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 80

Síntesis de 1-bencil-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [80] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [80])

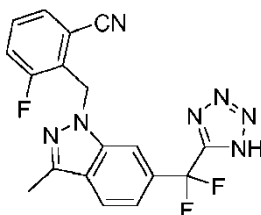


20 El compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (42 mg) y cloruro de bencilo (17 μl) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,34-7,22 (4H, m), 7,17 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,60 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 341 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 81

25 Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-fluorobenzonitrilo [81] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [81])



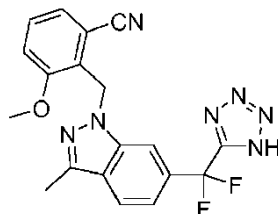
El compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [62-1] (70 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 24 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,95 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 7,55 (1H, td, J = 8,1, 5,2 Hz), 7,48-7,43 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,77 (2H, s), 2,51 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 384 [M + H]<sup>+</sup>

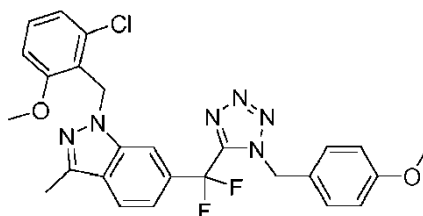
### Ejemplo 82

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzonitrilo [82] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [82])



5

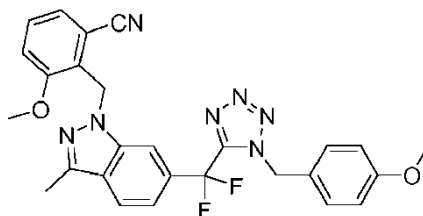
(1) Síntesis de 1-(2-cloro-6-metoxibencil)-6-difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol [82-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [82-1])



10 El compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (95 mg) y el compuesto [28-1] (79 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 525 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-3-metoxibenzonitrilo [82-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [82-2])



15 El compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [82-1] (60 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 24.

IEN-EM Encontrado: 516 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzonitrilo [82]

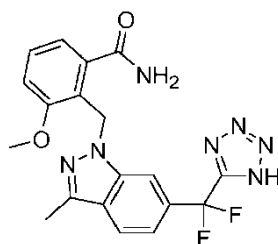
20 El compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [82-2] (38 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,93 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35-7,32 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,71 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 396 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 83

25 Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzamida [83] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [83])



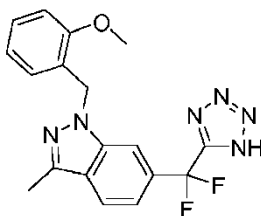
El compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [82-2] (75 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 67 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,01 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,71 (2H, s), 3,66 (3H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 414 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 84

Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-1-(2-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol [84] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [84])



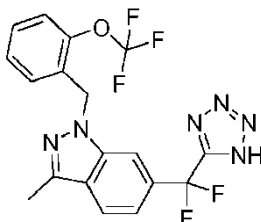
10 A una solución del compuesto [82-1] (33 mg) en metanol (2,0 ml) se añadió paladio al 5 %-carbono activado (33 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. El carbono de paladio se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (7,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,83-7,81 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,05-7,02 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,55 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,56 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 371 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 85

20 Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1-(2-trifluorometoxibencil)-1H-indazol [85] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [85])



25 El compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (57 mg) y bromuro de 2-(trifluorometoxi)bencilo (51 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,41-7,31 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,07-7,05 (1H, m), 5,67 (2H, s), 2,58 (3H, s).

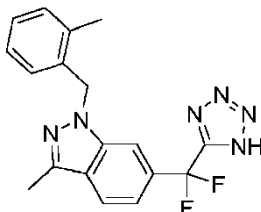
IEN-EM Encontrado: 425 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 86

30 Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1-(2-metilbencil)-1H-indazol [86] (en lo sucesivo en el presente



documento denominado compuesto [86])



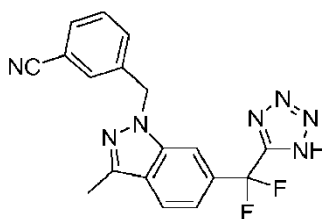
5 El compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (50 mg) y cloruro de 2-metilbencilo (25 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,15 (2H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,61 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,29 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 355 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 87

10 Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [87] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [87])

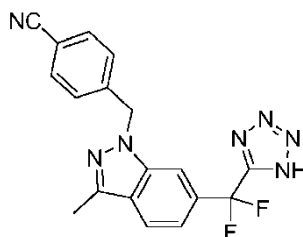


15 El compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (56 mg) y 3-(bromometil)benzonitrilo (39 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89-7,86 (2H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,50-7,44 (2H, m), 7,37-7,35 (1H, m), 5,68 (2H, s), 2,59 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 366 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 88

20 Síntesis de 4-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}benzonitrilo [88] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [88])



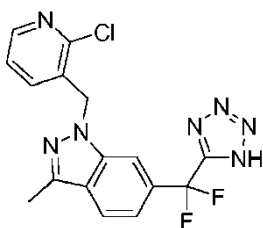
El compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (54 mg) y 4-(clorometil)benzonitrilo (29 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz), 5,71 (2H, s), 2,58 (3H, s).

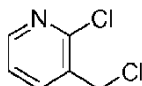
IEN-EM Encontrado: 366 [M + H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 89

30 Síntesis de 1-(2-cloropiridin-3-ilmetil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [89] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [89])



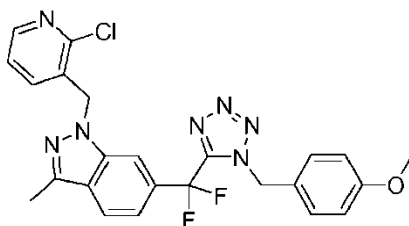
(1) Síntesis de 2-cloro-3-clorometilpiridina [89-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [89-1])



- 5 Se disolvió 2-cloro-3-piridinametanol (144 mg) en diclorometano (2,0 ml) y se añadió cloruro de tionilo (108  $\mu$ l) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (134 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 10

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 4,70 (2H, s).

(2) Síntesis de 1-(2-cloropiridin-3-ilmetil)-6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol [89-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [89-2])



- 15 El compuesto del título (76 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (80 mg) y el compuesto [89-1] (46 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

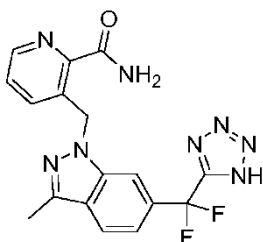
IEN-EM Encontrado: 496 [M + H] $^+$ . (3) Síntesis de 1-(2-cloropiridin-3-ilmetil)-6-{difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil}-3-metil-1H-indazol [89]

- 20 El compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [89-2] (30 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,29 (1H, dd, J = 4,8, 2,1 Hz), 7,91-7,87 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 5,73 (2H, s), 2,58 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 376 [M + H] $^+$

### Ejemplo 90

- 25 Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}piridin-2-carboxamida [90] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [90])



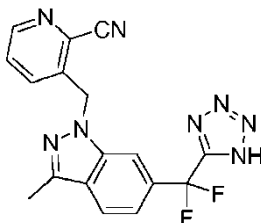
El compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [89-2] (43 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (5) en el Ejemplo 5 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

- 30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,51-8,50 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, s), 7,37-7,34 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,17 (2H, s), 2,60 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 385 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 91

Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}piridin-2-carbonitrilo [91] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [91])



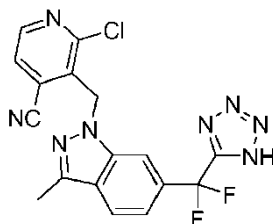
5 El compuesto del título (4,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [89] (18 mg), cianuro de cinc (7,9 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8,8 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,1 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 24.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,63-8,61 (1H, m), 7,96 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59-7,54 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 5,85 (2H, s), 2,57 (3H, s).

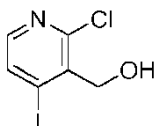
IEN-EM Encontrado: 367 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 92

Síntesis de 2-cloro-3-f6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isonicotinonitrilo [92] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [92])



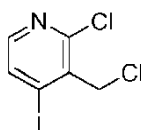
15 (1) Síntesis de (2-cloro-4-yodopiridin-3-il)metanol [92-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [92-1])



20 Se disolvió 2-cloro-4-yodopiridinacetaldehído (500 mg) en metanol (19 ml) y a la solución se añadió borohidruro sódico (74 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (485 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,99 (2H, d, J = 7,1 Hz), 2,18 (1H, t, J = 7,0 Hz).

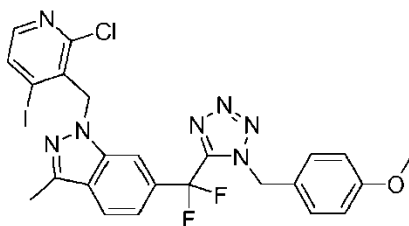
(2) Síntesis de 2-cloro-3-clorometil-4-yodopiridina [92-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [92-2])



30 El compuesto del título (328 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [92-1] (480 mg) y cloruro de tionilo (202 μl) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 89.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,90 (2H, s).

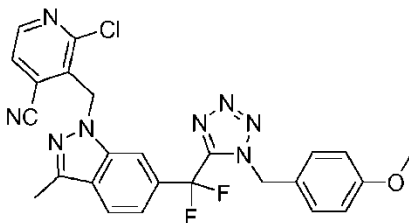
(3) Síntesis de 1-(2-cloro-4-yodopiridin-3-ilmetil)-6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol [92-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [92-3])



5 El compuesto del título (108 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (80 mg) y el compuesto [92-2] (81 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 622 [M + H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 2-cloro-3-{6-[difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isonicotinonitrilo [92-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [92-4])



10 A una solución del compuesto [92-3] (55 mg) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) se añadieron cianuro de zinc (15 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo  
15 obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM Encontrado: 521 [M + H]<sup>+</sup>. (5) Síntesis de 2-cloro-3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isonicotinonitrilo [92]

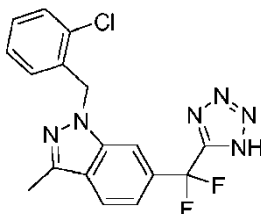
El compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [92-4] (30 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,03 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 5,82 (2H, s), 2,50 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 401 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 93

25 Síntesis de 1-(2-clorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [93] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [93])



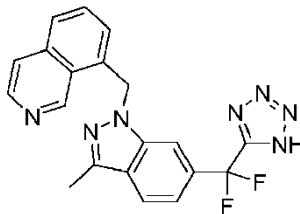
El compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (50 mg) y cloruro de 2-clorobencilo (28 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,27 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,70 (2H, s), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 375 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 94**

Síntesis de 8-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isoquinolina [94] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [94])



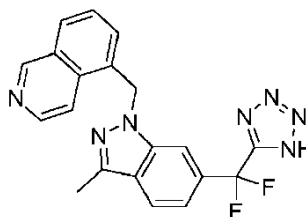
- 5 El compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (49 mg) e hidrogeno bromuro de 8-(bromometil)isoquinolina (60 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,92 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,84-7,80 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,27 (2H, s), 2,57 (3H, s).

- 10 IEN-EM Encontrado: 392 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 95**

Síntesis de 5-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isoquinolina [95] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [95])



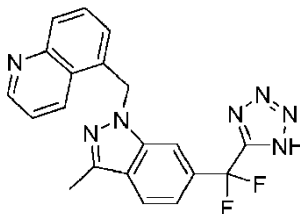
- 15 El compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (50 mg) y 5-(bromometil)isoquinolina (45 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,56 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85-7,79 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,16 (2H, s), 2,57 (3H, s).

- 20 IEN-EM Encontrado: 392 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 96**

Síntesis de 5-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}quinolina [96] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [96])



- 25 El compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [60-1] (50 mg) e hidrocioruro de 5-(bromometil)quinolina (45 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

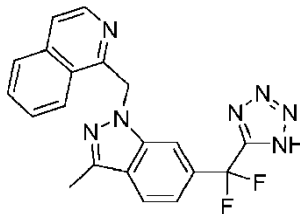
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,11 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,99-7,94 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,83 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 6,23 (2H, s), 2,57 (3H, s).

- 30

IEN-EM Encontrado: 392 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 97**

Síntesis de 1-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}isoquinolina [97] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [97])



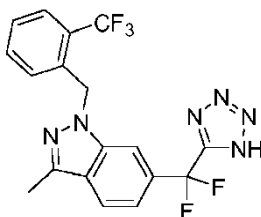
- 5 El compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (47 mg) y hidrogenobromuro de 1-(bromometil)isoquinolina (58 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,90-7,82 (3H, m), 7,76 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,32-6,30 (2H, m), 2,55 (3H, s).

- 10 IEN-EM Encontrado: 392 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 98**

Síntesis de 6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1-(2-trifluorometilbencil)-1H-indazol [98] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [98])



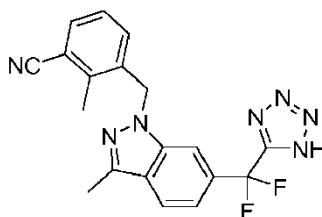
- 15 El compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (35 mg) y bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (29 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,45-7,36 (3H, m), 6,69-6,67 (1H, m), 5,82 (2H, s), 2,61 (3H, s).

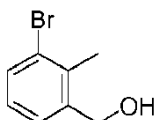
- 20 IEN-EM Encontrado: 409 [M + H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 99**

Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-2-metilbenzonitrilo [99] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [99])



- 25 (1) Síntesis de (3-bromo-2-metilfenil)metanol [99-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [99-1])

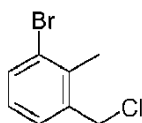


Se disolvió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (1,08 g) en tetrahidrofurano (34 ml) y a la solución se añadió borohidruro

sódico (1,15 g) en refrigeración con hielo. Después, se añadió una solución de yodo (3,81 g) en tetrahidrofurano (16 ml) a la mezcla en dos porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico 4 N a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (934 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52-7,50 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,43 (3H, s), 1,58 (1H, t, J = 5,9 Hz).

(2) Síntesis de 3-bromo-2-metilbencilo cloruro [99-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [99-2])



El compuesto [99-1] (526 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (8,0 ml) y a la solución se añadió cloruro de aluminio (611 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (463 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,27-7,25 (1H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,62 (2H, s), 2,51 (3H, s).

(3) Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-2-metilbenzonitrilo [99]

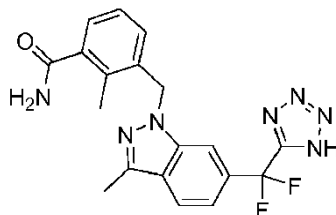
El compuesto del título (76 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (52 mg) y el compuesto [99-2] (40 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1, el proceso (5) en el Ejemplo 5 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,69 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,55 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 380 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 100

Síntesis de 3-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-2-metilbenzamida [100] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [100])



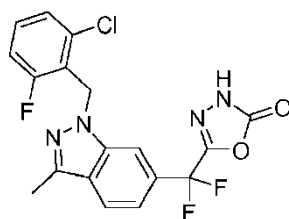
El compuesto del título (9,0 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [99] (13 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 67.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,67 (2H, s), 2,59 (3H, s), 2,39 (3H, s).

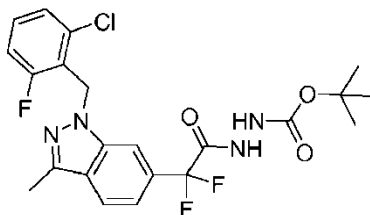
IEN-EM Encontrado: 398 [M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 101

Síntesis de 5-[[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluorometil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona [101] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [101])



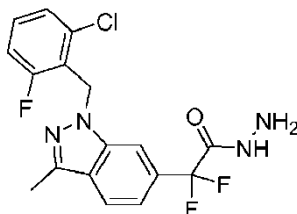
(1) Síntesis de N'-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetil]carbazato de terc-butilo [101-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [101-1])



- 5 El compuesto [9] (100 mg) se disolvió en cloroformo (1,4 ml) y a la solución se añadieron carbazato de terc-butilo (143 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (73 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (104 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 483 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetohidrazida [101-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [101-2])



- 15 El compuesto [101-1] (47 mg) se suspendió en cloroformo (2,0 ml) y a la mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 383 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 5-[[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluorometil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona [101]

- 25 A una solución del compuesto [101-2] (23 mg) en tetrahidrofurano (1,2 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (54 µl) y 1,1'-carbonildiimidazol (30 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido de color blanco.

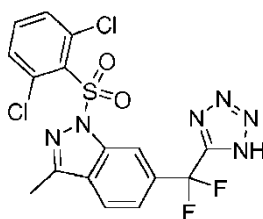
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,30-8,60 (1H, a), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,21 (3H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 5,68 (2H, s), 2,56 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 409 [M+H]<sup>+</sup>

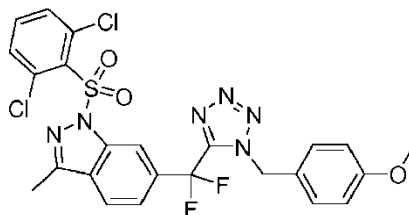
### 30 Ejemplo 102

Síntesis de 1-(2,6-diclorobencenosulfonil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [102] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [102])





(1) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencenosulfonil)-6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol [102-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [102-1])



- 5 El compuesto [60-1] (37 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y a la solución se añadió una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de terc-butóxido potásico (0,15 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Después, se añadió cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (32 mg) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (56 mg) en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: 579 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencenosulfonil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [102]

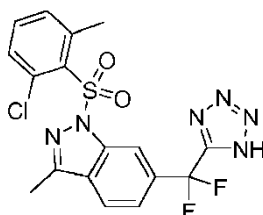
- 15 El compuesto del título (31 mg) en forma de un material amorfo de color blanco se preparó a partir del compuesto [102-1] (53 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,36 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67-7,54 (4H, m), 2,54 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 459 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 103

- 20 Síntesis de 1-(2-cloro-6-metilbencenosulfonil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol [103] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [103])



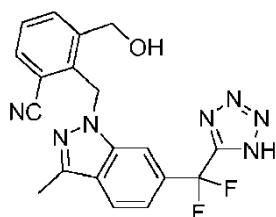
El compuesto del título (24 mg) en forma de un material amorfo de color blanco se preparó a partir del compuesto [60-1] (74 mg) y cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo (59 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 102 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,40 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,44-7,42 (1H, m), 7,39-7,37 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,52 (3H, s).

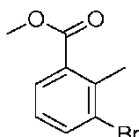
IEN-EM Encontrado: 439 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 104

- 30 Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-(hidroximetil)benzonitrilo [104] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [104])



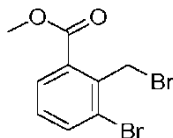
(1) Síntesis de 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo [104-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [104-1])



- 5 Se disolvió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (1,08 g) en metanol (16 ml) y a la solución se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,10 g) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74-7,68 (2H, m), 7,10 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,91 (3H, s), 2,63 (3H, s).

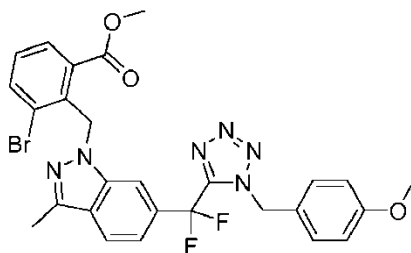
(2) Síntesis de 3-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo [104-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [104-2])



- 15 El compuesto del título (1,39 g) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [104-1] (1,10 g) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,96 (3H, s).

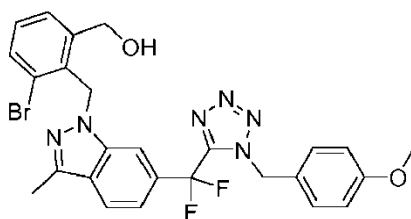
- 20 (3) Síntesis de 3-bromo-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)benzoato de metilo [104-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [104-3])



El compuesto del título (363 mg) en forma de un material amorfo de color amarillo se preparó a partir del compuesto [60-1] (250 mg) y el compuesto [104-2] (270 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 597 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (4) Síntesis de [3-bromo-2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)fenil]metanol [104-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [104-4])



- 5 El compuesto [104-3] (363 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml) y a la solución se añadió hidruro de litio y aluminio (46 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de sulfato sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El gel de color blanco se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (257 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

IEN-EM Encontrado: 569 [M+H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-(hidroximetil)benzonitrilo [104]

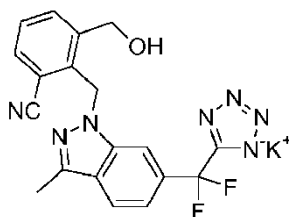
- 10 El compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [104-4] (175 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 5 y el proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (1H, s), 7,85-7,80 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,39-7,36 (1H, m), 5,80 (2H, s), 4,64 (2H, s), 2,51 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 396 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 105

- 15 Síntesis de 5-({1-[2-ciano-6-(hidroximetil)encil]-3-metil-1H-indazol-6-il}difluorometil)-1H-tetrazol-1-uro potásico [105] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [105])



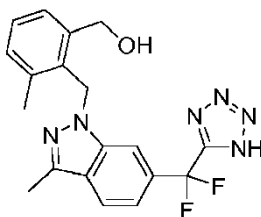
- 20 A una solución del compuesto [104] (31 mg) en etanol (1,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (79 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,80-7,70 (4H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 5,79 (2H, s), 4,53 (2H, s), 2,49 (3H, s).

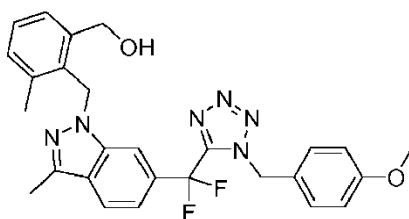
IEN-EM Encontrado: 396 [M-K+2H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 106

- 25 Síntesis de (2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilfenil)metanol [106] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [106])



- (1) Síntesis de [2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-3-metilfenil]metanol [106-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [106-1])



5 El compuesto [104-4] (40 mg), ácido metilborónico (8,4 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,1 mg) y carbonato de cesio (69 mg) se suspendieron en un disolvente mixto (1,0 ml) de 1,4-dioxano/agua (proporción en volumen 2/1) y la suspensión se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM Encontrado: 505 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilfenil)metanol [106]

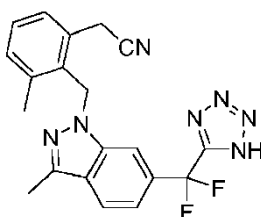
10 El compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [106-1] (16 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,34-7,29 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,67 (2H, s), 4,68 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,19 (3H, s).

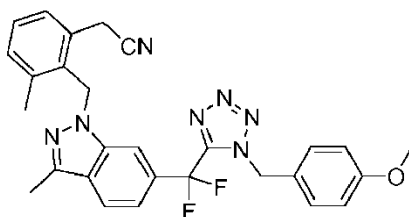
IEN-EM Encontrado: 385 [M+H]<sup>+</sup>

### 15 Ejemplo 107

Síntesis de (2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilfenil)acetonitrilo [107] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [107])



20 (1) Síntesis de [2-(6-{difluoro[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]metil}-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil)-3-metilfenil]acetonitrilo [107-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [107-1])



25 El compuesto [106-1] (38 mg) se disolvió en diclorometano (2,5 ml) y a la solución se añadió cloruro de tionilo (16 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (2,5 ml). A la mezcla se le añadió cianuro de tetraetilamonio (118 mg) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM Encontrado: 514 [M+H]<sup>+</sup>. (2) Síntesis de (2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilfenil)acetonitrilo [107]

30

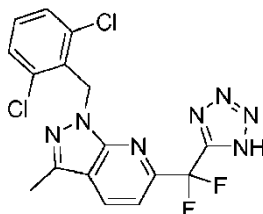
El compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [107-1] (25 mg) de acuerdo con el método del proceso (8) en el Ejemplo 58.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,36-7,28 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,61 (2H, s), 4,01 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,31 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 394 [M+H]<sup>+</sup>

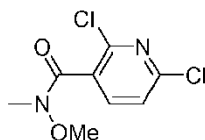
### Ejemplo 108

Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [108] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108])



5

(1) Síntesis de 2,6-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida [108-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-1])

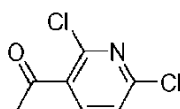


10 A una suspensión de ácido de 2,6-dicloronicotina (1,92 g), hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,46 g) y trietilamina (2,1 ml) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,30 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 5 %, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,61 g) en forma de un sólido de color blanco.

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,51 (3H, s), 3,40 (3H, s).

(2) Síntesis de 1-(2,6-dicloropiridin-3-il)etanona [108-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-2])

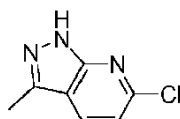


20

25 El compuesto [108-1] (487 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se añadió una solución 2,0 M en éter dietílico de yoduro de metilmagnesio (1,24 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a 70 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (205 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 2,71 (3H, s).

(3) Síntesis de 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [108-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-3])



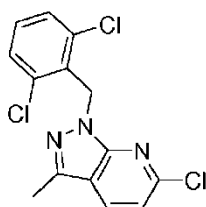
30

35 El compuesto [108-2] (205 mg) se disolvió en diclorometano (2,7 ml) y a la solución se añadió tetraisopropóxido de titanio (IV) (0,63 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió monohidrato de hidrazina (0,11 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos, el material insoluble se separó por filtración y se enjuagó con cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanco. El sólido obtenido se suspendió en etanol (1,5 ml) y la suspensión se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se

secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (86 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,18-10,08 (1H, a), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,57 (3H, s).

5 IEN-EM Encontrado: 168 [M+H]<sup>+</sup>

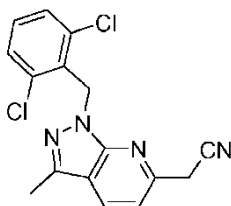
(4) Síntesis de 6-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [108-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-4])



10 El compuesto del título (104 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [108-3] (86 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (208 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

10 IEN-EM Encontrado: 326 [M+H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]acetonitrilo [108-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-5])

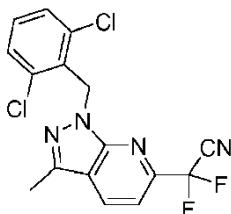


15 El compuesto [108-4] (98 mg) se disolvió en tolueno (4,0 ml) y a la solución se añadió acetonitrilo (157 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió una solución 1,0 M en tetrahydrofurano (6,0 ml) de bis(trimetilsilil)amida sódica a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20

15 IEN-EM Encontrado: 331 [M+H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]difluoroacetonitrilo [108-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [108-6])



25 El compuesto [108-5] (61 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (3,6 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A la solución se añadió una solución 1,0 M en tetrahydrofurano (0,4 ml) de bis(trimetilsilil)amida de litio a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después, se añadió N-fluorobencenosulfonimida (127 mg) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30

25 IEN-EM Encontrado: 367 [M+H]<sup>+</sup>

35 (7) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [108]

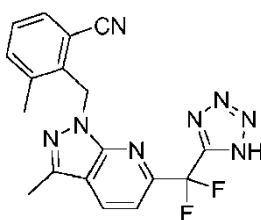
5 El compuesto [108-6] (44 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,4 ml) y a la solución se añadió azida sódica (12 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 4 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 6,8 Hz), 5,77 (2H, s), 2,52 (3H, s).

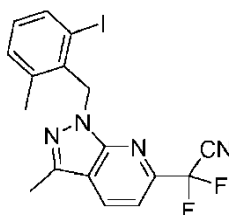
IEN-EM Encontrado: 410 [M+H]<sup>+</sup>

## 10 Ejemplo 109

Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [109] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [109])



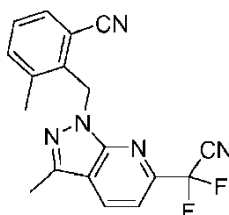
15 (1) Síntesis de difluoro[1-(2-yodo-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]acetonitrilo [109-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [109-1])



El compuesto del título (114 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [108-3] (335 mg) y el compuesto [55-3] (693 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y los procesos (5) y (6) en el Ejemplo 108.

20 IEN-EM Encontrado: 439 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 2-[6-(cianodifluorometil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo [109-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [109-2])



25 El compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [109-1] (50 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 55.

IEN-EM Encontrado: 338 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [109]

30 El compuesto [109-2] (34 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y a la solución se añadió azida sódica (10 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 3N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido de color blanco.

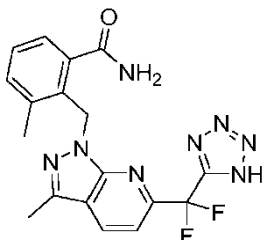
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,54 (1H, m), 7,41 (1H, d, J =

6,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,70 (2H, s), 2,54 (3H, s), 2,09 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 381 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 110

5 Síntesis de 2-[6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil]-3-metilbenzamida [110] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [110])



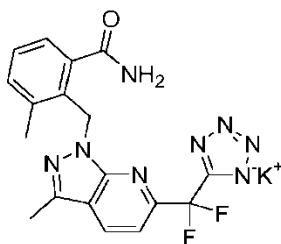
El compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [109] (36 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 67.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,71 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,02 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 399 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 111

Síntesis de 5-[[1-(2-carbamoil-6-metilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]difluorometil]-1H-tetrazol-1-uro potásico [111] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [111])



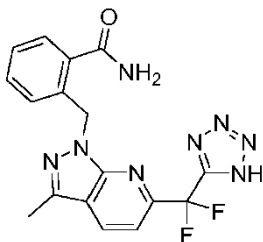
15 A una solución del compuesto [110] (30 mg) en etanol (1,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (74 μl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,71 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,01 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 399 [M-K+2H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 112

Síntesis de 2-[6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil]benzamida [112] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [112])



25 El compuesto del título (9,5 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [108-3] (100 mg) y 2-bromometilbenzonitrilo (152 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1, los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 108, el proceso (3) en el Ejemplo 109 y el proceso (1) en el Ejemplo 67.

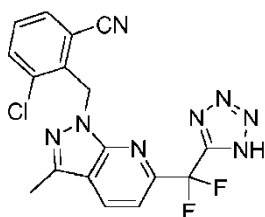


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,51 (1H, m), 7,33-7,25 (2H, m), 6,92-6,89 (1H, m), 5,78 (2H, s), 2,58 (3H, s).

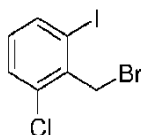
IEN-EM Encontrado: 385 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 113

- 5 Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzonitrilo [113] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [113])



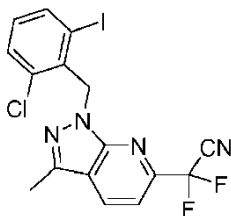
- (1) Síntesis de bromuro de 2-cloro-6-yodobencilo [113-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [113-1])



- 10 El compuesto del título (825 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 2-cloro-6-yodotolueno (1,26 g), N-bromosuccinimida (1,07 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (85 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,82 (2H, s).

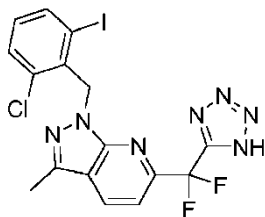
- 15 (2) Síntesis de [1-(2-cloro-6-yodobencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]difluoroacetnitrilo [113-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [113-2])



- 20 El compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [108-3] (168 mg) y el compuesto [113-1] (431 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1 y los procesos (5) a (6) en el Ejemplo [108].

IEN-EM Encontrado: 458 [M+H]<sup>+</sup>

- (3) Síntesis de 1-(2-cloro-6-yodobencil)-6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [113-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [113-3])



- 25 El compuesto del título (67 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [113-2] (65 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 109.

IEN-EM Encontrado: 501 [M+H]<sup>+</sup>

- (4) Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzonitrilo [113]

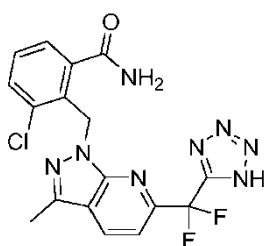
5 A una solución del compuesto [113-3] (51 mg) en N,N-dimetilformamida (3,4 ml) se añadieron cianuro de cinc (19 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (118 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico 3 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 5,79 (2H, s), 2,54 (3H, s).

10 IEN-EM Encontrado: 401 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 114

Síntesis de 3-cloro-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzamida [114] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [114])



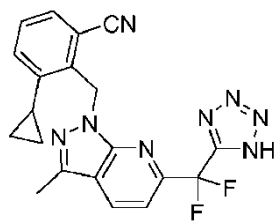
15 El compuesto del título (9,3 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [113] (16 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 67.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,42 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,1, 7,6 Hz), 5,79 (2H, s), 2,53 (3H, s).

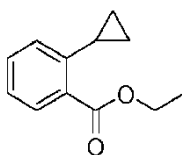
IEN-EM Encontrado: 419 [M+H]<sup>+</sup>

#### 20 Ejemplo 115

Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzonitrilo [115] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [115])



25 (1) Síntesis de 2-ciclopropilbenzoato de etilo [115-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [115-1])

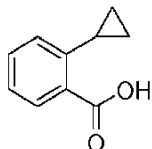


30 Se suspendieron 2-bromobenzoato de etilo (4,07 g), monohidrato del ácido ciclopropilborónico (2,77 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,03 g) y fosfato tripotásico (11,3 g) en un disolvente mixto (60 ml) de tolueno/agua (proporción en volumen 20/1) y la suspensión se agitó a 120 °C durante 12 horas. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,13 g) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,38 (1H, td, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,22-7,18 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,8 Hz), 2,67-2,60 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,01-0,96 (2H, m), 0,71-0,67 (2H,

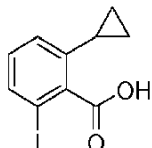
m).

(2) Síntesis de ácido 2-ciclopropilbenzoico [115-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [115-2])



- 5 Al compuesto [115-1] (2,13 g) en etanol (22 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N (22 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 3N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,81 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,47-7,43 (1H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,84-2,77 (1H, m), 1,07-1,02 (2H, m), 0,75-0,71 (2H, m).

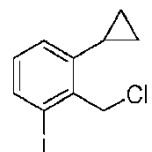
(3) Síntesis de ácido 2-ciclopropil-6-yodobenzoico [115-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [115-3])



- 15 El compuesto [115-2] (1,81 g), diacetato de yodobenceno (3,60 g), yodo (2,84 g) y acetato de paladio (II) (126 mg) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (37 ml) y la suspensión se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,32 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J = 7,1, 1,7 Hz), 7,06-7,00 (2H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,01-0,97 (2H, m), 0,76-0,72 (2H, m).

(4) Síntesis de cloruro de 2-ciclopropil-6-yodobencilo [115-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [115-4])



- 25 El compuesto del título (717 mg) en forma de un aceite incoloro se preparó a partir del compuesto [115-3] (1,02 g) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 99 y el proceso (1) en el Ejemplo 89.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,03 (2H, s), 2,19-2,12 (1H, m), 1,06-1,00 (2H, m), 0,74-0,70 (2H, m).

- 30 (5) Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzonitrilo [115]

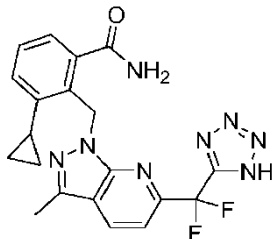
El compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [108-3] (401 mg) y el compuesto [115-4] (852 mg) de acuerdo con los métodos del proceso (1) en el Ejemplo 1, los procesos (5) a (6) en el Ejemplo 108, el proceso (5) en el Ejemplo 55 y el proceso (3) en el Ejemplo 109.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,88 (2H, s), 2,54 (3H, s), 1,75-1,68 (1H, m), 0,53-0,48 (2H, m), 0,43-0,39 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 407 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 116**

Síntesis de 3-ciclopropil-2-{6-[difluoro(1H-tetrazol-5-il)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil}benzamida [116] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [116])

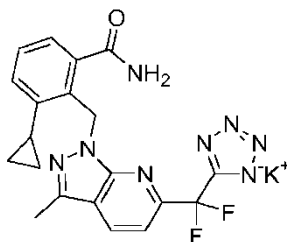


- 5 El compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [116] (39 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 67.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,35-7,33 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,87 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,65-1,57 (1H, m), 0,44-0,38 (2H, m), 0,37-0,33 (2H, m). IEN-EM Encontrado: 425 [M+H]<sup>+</sup>

**10 Ejemplo 117**

Síntesis de 5-1[1-(2-carbamoil-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]difluorometil]-1H-tetrazol-1-uro potásico [117] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [117])



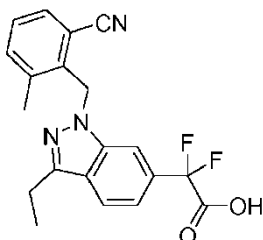
- 15 A una solución del compuesto [116] (25 mg) en etanol (1,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 1 N (59 µl) a temperatura ambiente y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,89 (2H, s), 2,52 (3H, s), 1,64-1,56 (1H, m), 0,43-0,38 (2H, m), 0,34-0,27 (2H, m).

- 20 IEN-EM Encontrado: 425 [M-K+2H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 118 (no entra dentro de la presente invención)**

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-etil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [118] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [118])

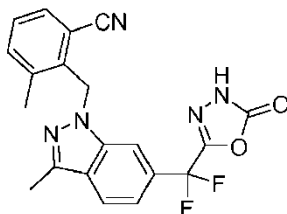


- 25 El compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5,1 g) y una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de bromuro de etilmagnesio (41 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 55. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,86-7,82 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,77 (2H, s), 2,95 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,7 Hz).

- 30 IEN-EM Encontrado: 370 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 119**

Síntesis de 2-{6-[difluoro(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)metil]-3-metil-1H-indazol-1-ilmetil}-3-metilbenzonitrilo [119] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [119])



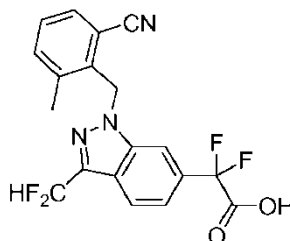
- 5 El compuesto del título (73 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [24] (200 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 101.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,88-7,85 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 5,77 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,27 (3H, s).

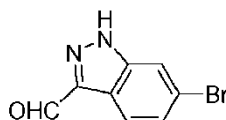
IEN-EM Encontrado: 396 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 120 (no entra dentro de la presente invención)**

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-difluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [120] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120])



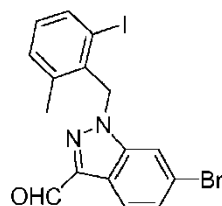
- 15 (1) Síntesis de 6-bromo-1H-indazol-3-carbaldehído [120-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-1])



- 20 A una solución de 6-bromoindol (1,0 g) en dioxano (10 ml) se añadieron agua (20 ml), nitrito sódico (3,68 g) y ácido clorhídrico 6 N (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (535 mg) en forma de un sólido de color rojo.

IEN-EM Encontrado: 226 [M+H]<sup>+</sup>

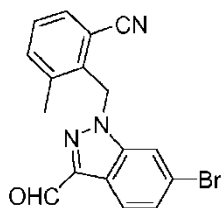
(2) Síntesis de 6-bromo-1-(2-yodo-6-metilbencil)-1H-indazol-3-carbaldehído [120-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-2])



- 25 El compuesto del título (605 mg) en forma de un sólido de color rojo se preparó a partir del compuesto [120-1] (535 mg) y el compuesto [55-3] (763 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 456 [M+H]<sup>+</sup>

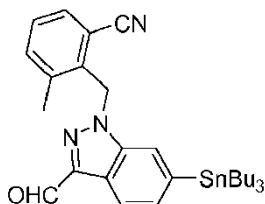
(3) Síntesis de 2-(6-bromo-3-formilindazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [120-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-3])



5 El compuesto del título (188 mg) en forma de un sólido de color rojo se preparó a partir del compuesto [120-2] (605 mg) de acuerdo con el método del proceso (5) en el Ejemplo 55.

IEN-EM Encontrado: 355 [M+H]<sup>+</sup>

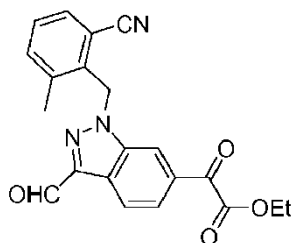
(4) Síntesis de 2-(3-formil-6-tributilestanilindazol-1-ilmetil)-3-metilbenzonitrilo [120-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-4])



10 El compuesto del título (323 mg) en forma de un sólido de color rojo se preparó a partir del compuesto [120-3] (500 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 565 [M+H]<sup>+</sup>

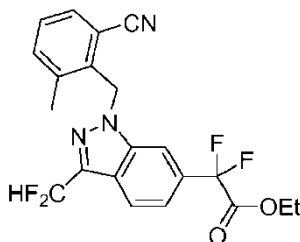
(5) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-formil-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [120-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-5])



15 El compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [120-4] (323 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 376 [M+H]<sup>+</sup>

20 (6) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-difluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de etilo [120-6] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [120-6])



El compuesto del título (9 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [120-5] (19 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 1.

IEN-EM Encontrado: 420 [M+H]<sup>+</sup>

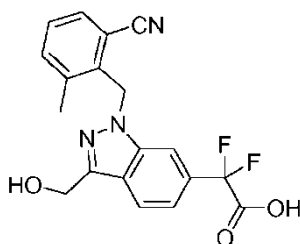
25 (7) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-difluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético [120]

5 A una solución del compuesto [120-6] (9 mg) en etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico 1 N (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3 mg) en forma de un sólido de color blanco.

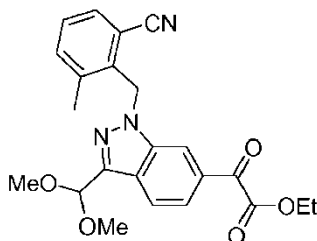
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,01 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,26-7,25 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,71 (1H, t, J = 54,0 Hz), 5,43 (2H, s), 2,27 (3H, s).

#### Ejemplo 121 (no entra dentro de la presente invención)

10 Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-hidroxi-1H-indazol-6-il]difluoroacético [121] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [121])



(1) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-dimetoximetil-1H-indazol-6-il]oxoacetato de etilo [121-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [121-1])

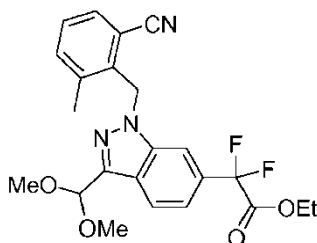


15 A una solución del compuesto [120-5] (159 mg) en metanol (5 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (3 ml) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (20 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (185 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, dt, J = 6,2, 2,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,44-7,37 (2H, m), 5,86 (2H, s), 5,75 (1H, s), 4,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,45 (6H, s), 2,30 (3H, s), 1,46-1,42 (3H, m).

(2) Síntesis de [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-dimetoximetil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato de etilo [121-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [121-2])



25 El compuesto del título (9 mg) en forma de un aceite de color amarillo se preparó a partir del compuesto [121-1] (185 mg) de acuerdo con el método del proceso (4) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62-7,60 (2H, m), 7,43-7,36 (3H, m), 5,82 (2H, s), 5,72 (1H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,43 (6H, s), 2,27 (3H, s), 1,31-1,25 (3H, m).

30 (3) Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-hidroxi-1H-indazol-6-il]difluoroacético [121]

Se añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (0,2 ml) al compuesto [121-2] (12 mg) a temperatura ambiente y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en metanol (1 ml) se añadió borohidruro sódico (1,9 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (3H, tt, J = 12,6, 5,8 Hz), 5,77 (2H, s), 4,85 (2H, s), 2,19 (3H, s).

#### Ejemplo 122 Ensayo para inhibición del transporte de ácido úrico usando células humanas que expresan URAT1

En este ejemplo, se evaluó si el compuesto de ejemplo y el compuesto de ejemplo de referencia mencionados posteriormente tienen la actividad inhibidora de URAT1.

Se introdujo ADNc de longitud completa de URAT1 en un vector de expresión pcDNA5/FRT/V5-His TOPO (marca registrada) (Invitrogen Corporation). El plásmido de expresión obtenido se introdujo en células de ovario de hámster chino (denominadas en lo sucesivo en la presente memoria células CHO) por el método de liposomas usando Lipofectamine LTX (Invitrogen) y se cultivaron en un medio de selección que incluía higromicina, para reparar de este modo células de expresión estable de URAT1 humano.

Las células CHO con expresión de URAT1 humano se cultivaron usando medio mixto D-MEM/F-12 (1:1) que incluía suero bovino fetal al 10 % e higromicina a 37 °C en presencia de CO<sub>2</sub> 5 %. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos (Corning Incorporated) a 0,8 × 10<sup>5</sup> células/pocillo y, después de 24 horas, se realizó el ensayo de inhibición del transporte de ácido úrico.

El medio se retiró por aspiración y después las células se lavaron una vez con un tampón de ensayo que incluía gluconato de sodio 125 mM, gluconato de potasio 4,8 mM, dihidrogenofosfato de potasio 1,2 mM, sulfato de magnesio 1,2 mM, gluconato de calcio 1,3 mM y glucosa 5,6 mM, se añadieron 50 µl de tampón de ensayo que incluía el compuesto de ensayo en diversas concentraciones, y se añadieron 50 µl más de tampón de ensayo que incluía un ligando radiactivo (ácido úrico marcado con <sup>14</sup>C; concentración final 38 µM), y se realizó reacción de incorporación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó dos veces con 100 µl de tampón de ensayo helado y se añadieron 100 µl de hidróxido sódico 0,1 N. La mezcla de reacción se agitó para lisar las células y se añadieron 4 ml de Hionic-Fluor (Packard BioScience CO.), y después se midió la radiactividad con un contador de centelleo líquido (Beckman Coulter, Inc. y Packard BioScience CO).

Se calculó la radiactividad cuando se añadió cada concentración del compuesto de ensayo (actividad de incorporación de ácido úrico, %) a la que la diferencia de la radiactividad cuando no se añadió el compuesto de ensayo (DMSO añadido) y la radiactividad cuando se añadió un compuesto de control positivo, benzbromarona (un inhibidor de URAT1 conocido) en 100 µM, se tomó como 100 %, y se obtuvo la concentración del compuesto de ensayo cuando la actividad de incorporación de ácido úrico se inhibió a 50 % (CI<sub>50</sub>). Los resultados se muestran en la Tabla 39.

Tabla 39

Compuesto de ensayo.	Actividad inhibidora de URAT1 (CI <sub>50</sub> , nM)
El compuesto del ejemplo 3	26
El compuesto del ejemplo 9	40
El compuesto del ejemplo 12	17
El compuesto del ejemplo 14	48
El compuesto del ejemplo 22	52
El compuesto del ejemplo 24	26
El compuesto del ejemplo 32	23
El compuesto del ejemplo 34	15
El compuesto del ejemplo 36	107
El compuesto del ejemplo 38	34
El compuesto del ejemplo 46	243

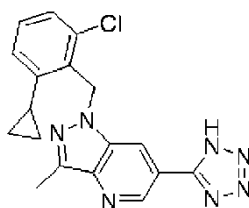


Compuesto de ensayo.	Actividad inhibidora de URAT1 (CI <sub>50</sub> , nM)
El compuesto del ejemplo 49	38
El compuesto del ejemplo 50	7
El compuesto del ejemplo de referencia 2	53
El compuesto del ejemplo de referencia 3	32
El compuesto del ejemplo de referencia 5	13
El compuesto del ejemplo de referencia 8	24
El compuesto del ejemplo de referencia 9	78
El compuesto del ejemplo de referencia 11	15
El compuesto del ejemplo de referencia 12	16
El compuesto del ejemplo 53	390
El compuesto del ejemplo 67	46
El compuesto del ejemplo 71	6
El compuesto del ejemplo 88	34
El compuesto del ejemplo 92	21
El compuesto del ejemplo 94	125
El compuesto del ejemplo 101	9
El compuesto del ejemplo 102	142
El compuesto del ejemplo 104	30
El compuesto del ejemplo 107	12
El compuesto del ejemplo 109	13
El compuesto del ejemplo 110	44
El compuesto del ejemplo 116	36
El compuesto del ejemplo 121	268

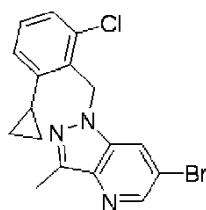
La relación correspondiente entre los compuestos de los Ejemplos 1 a 121 y la fórmula (I) se muestra incluida en la Tabla 1 a la Tabla 38.

#### Ejemplo de referencia 1

- 5 Síntesis de 1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [1a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1a])



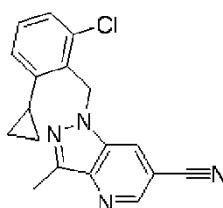
(1) Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [1a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1a-1])



El compuesto del título (386 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [37-2] (281 mg) y el compuesto [12-2] (320 mg) de acuerdo con el método de la etapa (1) en el Ejemplo 1.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,20 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,84 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,15-2,08 (1H, m), 0,94-0,89 (2H, m), 0,67-0,60 (2H, m).

(2) Síntesis de 1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carbonitrilo [1a-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [1a-2])



10 El compuesto [1a-1] (130 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,3 ml). A la solución se añadieron cianuro de cinc (30 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (91 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,66 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,22 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,93 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 0,96-0,88 (2H, m), 0,67-0,59 (2H, m).

(3) Síntesis de 1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [1a]

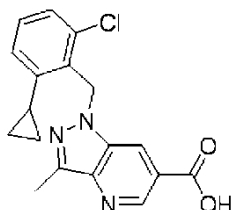
20 El compuesto [1a-2] (91 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,8 ml). A la solución se añadieron cloruro de amonio (60 mg) y azida sódica (55 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió ácido clorhídrico 3N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,12 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,27-7,26 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,00 (2H, s), 2,59 (3H, s), 2,24-2,17 (1H, m), 0,92-0,89 (2H, m), 0,70-0,68 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: 366 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 2

Síntesis de ácido 1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [2a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [2a])



30 A una solución del compuesto [1a-2] (44 mg) en metanol (4 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a 110 °C. Después de un periodo de refrigeración, se añadió ácido clorhídrico 3N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido de color blanco.

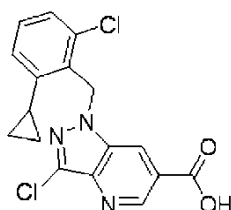
35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33-7,26 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,98 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,18-2,11 (1H, m), 0,90-0,85 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m).

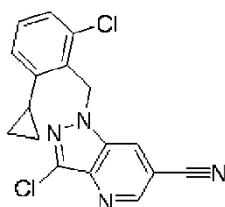
IEN-EM Encontrado: 342 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 3

- 5 Síntesis de ácido 3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [3a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3a])



- (1) Síntesis de 3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carbonitrilo [3a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [3a-1])



- 10 El compuesto del título (46 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [47-4] (67 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo de referencia 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,35-7,26 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,96 (2H, s), 2,14-2,05 (1H, m), 0,98-0,94 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m).

- 15 (2) Síntesis de ácido 3-cloro-1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [3a]

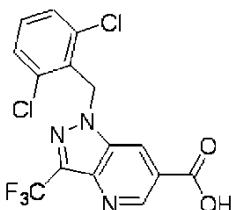
El compuesto del título (48 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [3a-1] (46 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 2.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33-7,28 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7,0, 1,8 Hz), 6,03 (2H, s), 2,21-2,14 (1H, m), 0,93-0,88 (2H, m), 0,70-0,66 (2H, m).

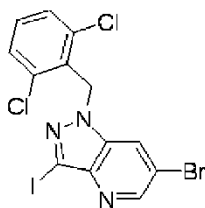
- 20 IEN-EM Encontrado: 362 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 4

Síntesis de ácido 1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [4a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [4a])



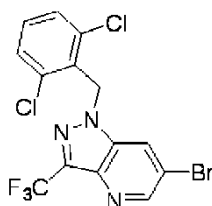
- 25 (1) 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [4a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [4a-1])



El compuesto del título (421 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [48-1] (510 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo (369 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,29 (1H, m), 5,80 (2H, s).

(2) Síntesis de 6-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina [4a-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [4a-2])



10 El compuesto del título (261 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [4a-1] (414 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 36.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 5,84 (2H, s).

(3) Síntesis de ácido 1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [4a]

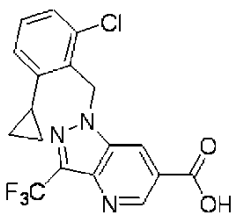
15 El compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [4a-2] (65 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo de referencia 1 y el método del Ejemplo de referencia 2.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,23 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,90 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,40 (1H, m), 6,06 (2H, s).

IEN-EM Encontrado: 390 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 5

20 Síntesis de ácido 1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-trifluorometil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico [5a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [5a])



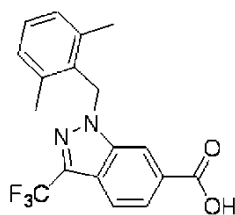
El compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [48-3] (36 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) en el Ejemplo de referencia 1 y el método del Ejemplo de referencia 2.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,20 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,33-7,32 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,15 (2H, s), 2,20-2,14 (1H, m), 0,90-0,89 (2H, m), 0,68-0,67 (2H, m).

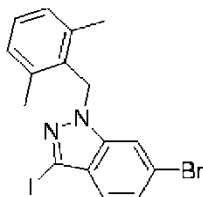
IEN-EM Encontrado: 396 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 6

30 Síntesis de ácido 1-(2,6-dimetilbencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-carboxílico [6a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [6a])



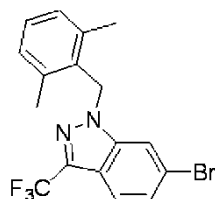
(1) 6-bromo-1-(2,6-dimetilbencil)-3-yodo-1H-indazol [6a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [6a-1])



5 El compuesto del título (467 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [36-1] (482 mg) y cloruro de 2,6-dimetilbencilo (276 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 7,11-7,10 (3H, m), 5,56 (2H, s), 2,32 (6H, s).

(2) 6-bromo-1-(2,6-dimetilbencil)-3-trifluorometil-1H-indazol [6a-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [6a-2])



10 El compuesto del título (364 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [6a-1] (465 mg) de acuerdo con el método del proceso (3) en el Ejemplo 36.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,22 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,60 (2H, s), 2,33 (6H, s).

15 (3) ácido 1-(2,6-dimetilbencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-carboxílico [6a]

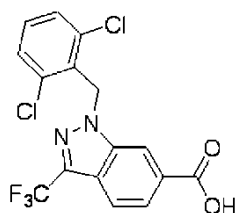
El compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [6a-2] (130 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) del Ejemplo de referencia 1 y el método del Ejemplo de referencia 2.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,28 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18-7,16 (1H, m), 7,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,78 (2H, s), 2,33 (6H, s).

20 IEN-EM Encontrado: 349 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 7

Síntesis de ácido 1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-carboxílico [7a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [7a])



25 El compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [36-3] (130 mg) de acuerdo con el método del proceso (2) del Ejemplo de referencia 1 y el método del Ejemplo de referencia 2.

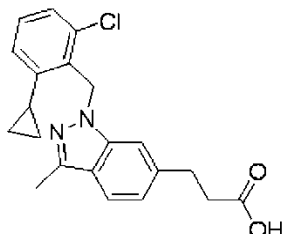
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,52 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz),

7,40-7,38 (1H, m), 6,00 (2H, s).

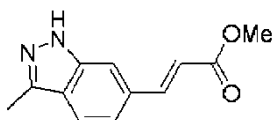
IEN-EM Encontrado: 389 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 8

5 Síntesis de ácido 3-[1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]propiónico [8a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [8a])



(1) Síntesis de (E)-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)acrilato de metilo [8a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [8a-1])

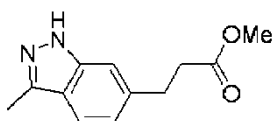


10 Se disolvió 6-bromo-3-metil-1H-indazol, que se obtuvo por el método descrito en el documento (JP 2009-528363 W) (2,1 g), en N,N-dimetilformamida (10 ml). A la solución se añadieron acrilato de metilo (1,8 ml), acetato de paladio (II) (225 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (609 mg) y trietilamina (2,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un sólido de color amarillo blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,91 (1H, a), 7,81 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,83 (3H, s), 2,57 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 217 [M+H]<sup>+</sup>

20 (2) Síntesis de 3-(3-metil-1H-indazol-6-il)propionato de metilo [8a-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [8a-2])

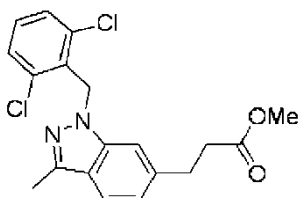


25 El compuesto [8a-1] (1,8 g) se disolvió en metanol (163 ml) y a la solución se añadió paladio al 5 %-carbono activado (1,8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,72 (1H, a), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,67 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,56 (3H, s).

30 IEN-EM Encontrado: 219 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 3-[1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]propionato de metilo [8a-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [8a-3])



El compuesto del título (1,27 g) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [8a-2] (871 mg) y cloruro de 2,6-diclorobencilo de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 1.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 7,18 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,50 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 377 [M+H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de ácido 3-[1-(2-cloro-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]propiónico [8a]

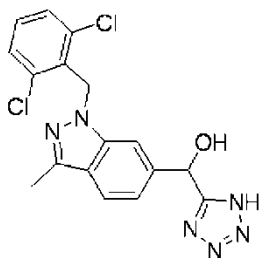
El compuesto del título (5,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo blanco se preparó a partir del compuesto [8a-3] (38 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 27.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,07 (1H, s), 6,99-6,94 (2H, m), 5,83 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,51 (3H, s), 2,10-2,03 (1H, m), 0,87-0,83 (2H, m), 0,61-0,58 (2H, m).

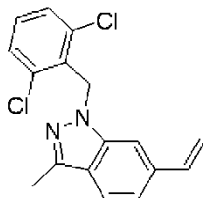
IEN-EM Encontrado: 369 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 9

15 Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1H-tetrazol-5-il)metanol [9a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a])



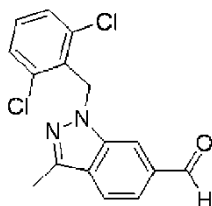
(1) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-6-vinil-1H-indazol [9a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a-1])



20 A una solución del compuesto [1-1] (1,1 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron tributilvinilestaño (1,0 ml), cloruro de litio (368 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (102 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 40 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el  
25 compuesto del título (890 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,21 (5H, m), 6,81 (1H, dd, J = 17,4, 10,9 Hz), 5,79 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,71 (2H, s), 5,29 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,51 (3H, s).

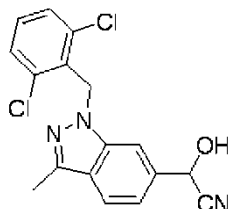
(2) Síntesis de 1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-carbaldehído [9a-2] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a-2])



30 A una solución del compuesto [9a-1] (890 mg) en una solución mixta de terc-butanol (19 ml) y agua (9 ml) se añadieron peryodato sódico (2,4 g) y una solución acuosa al 4 % de tetraóxido de osmio (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó

con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (560 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,1 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,81 (2H, s), 2,56 (3H, s).

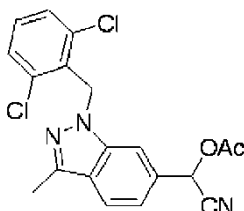
(3) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]hidroxiacetonitrilo [9a-3] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a-3])



El compuesto [9a-2] (310,8 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y a la solución se añadieron cianuro de trimetilsililo (1,2 ml) y yoduro de cinc (31 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite obtenido se disolvió en metanol (2 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (12 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (283,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30-7,20 (2H, m), 5,75 (2H, s), 5,66 (1H, d, J = 6,6 Hz), 2,54 (3H, s), 1,60-1,50 (1H, a).

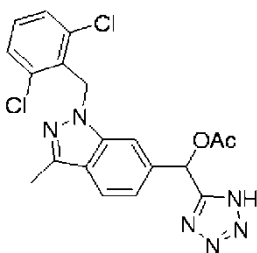
(4) Síntesis de acetato de ciano[1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]metilo [9a-4] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a-4])



El compuesto [9a-3] (53,0 mg) se disolvió en piridina (0,8 ml) y a la solución se añadió anhídrido acético (43,4 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (60,3 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,15-7,10 (2H, m), 6,42 (1H, s), 5,65 (2H, s), 2,43 (3H, s), 2,07 (3H, s).

(5) Síntesis de acetato de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1H-tetrazol-5-il)metilo [9a-5] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [9a-5])



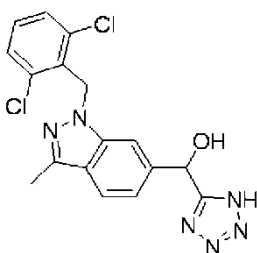
A una solución del compuesto [9a-4] (60,3 mg) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) se añadieron cloruro de amonio (12,4 mg) y azida sódica (30,2 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 100 °C



durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 6N-ácido clorhídrico para acidificación y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (13,8 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,31-7,25 (3H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 5,58 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,16 (3H, s). IEN-EM Encontrado: 431 [M+H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1H-tetrazol-5-il)metanol [9a]



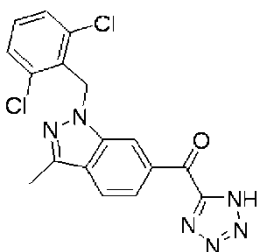
- 10 El compuesto [9a-5] (11,0 mg) se disolvió en metanol (0,3 ml) y a la solución se añadió carbonato potásico (5,4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificación y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,29 (1H, s), 5,74 (2H, s), 2,46 (3H, s).

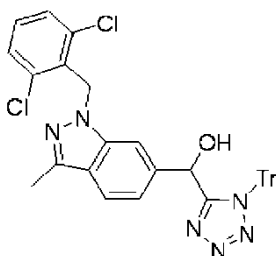
IEN-EM Encontrado: 389 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 10

Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1H-tetrazol-5-il)metanona [10a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [10a])



- 20 (1) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1-tritilo-1H-tetrazol-5-il)metanol [10a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [10a-1])



- 25 El compuesto [9a] (13,2 mg) y cloruro de tritilo (11,4 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (0,2 ml) y a la solución se añadió trietilamina (5,8 μl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción para acidificación y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,36-7,08 (18H, m), 6,28 (1H, s), 5,65 (2H, s), 2,50 (3H, s).

(2) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il](1H-tetrazol-5-il)metanona [10a]

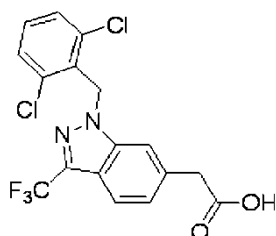
El compuesto [10a-1] (8,4 mg) se disolvió en cloroformo (0,14 ml) y a la solución se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoiodoxol-3-(1H)-ona (16,5 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El compuesto purificado se disolvió en 1,4-dioxano (1,3 ml), se añadió ácido clorhídrico 3 N a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (2,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89-7,87 (2H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,89 (2H, s), 2,55 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 387 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 11

Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-trifluorometil-1H-indazol-6-il]acético [11a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [11a])



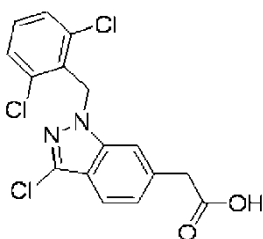
El compuesto del título en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [36-4] de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,74-7,72 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,90 (2H, s), 3,81 (2H, s).

IEN-EM Encontrado: 403 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 12

Síntesis de ácido [3-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-6-il]acético [12a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [12a])



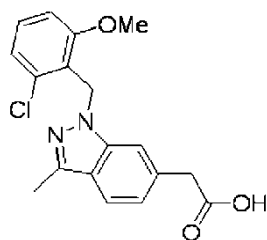
El compuesto del título (3,0 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [34-3] (29 mg) de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,61 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,77 (2H, s), 3,77 (2H, s).

IEN-EM Encontrado: 369 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo de referencia 13

Síntesis de ácido [1-(2-cloro-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético [13a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [13a])



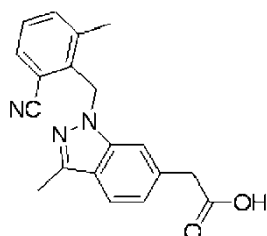
El compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [28-3] (25 mg) de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, s), 7,28 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,05-7,02 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,62 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,72 (2H, s), 2,46 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 345 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 14

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético [14a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [14a])



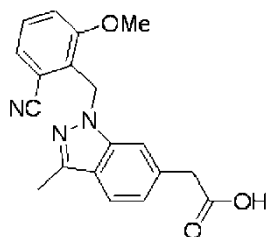
10 El compuesto del título (123,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo se preparó a partir del compuesto [24-1] (155,6 mg) de acuerdo con el método del proceso (6) en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,66-7,63 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 5,68 (2H, s), 3,74 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,20 (3H, s).

15 IEN-EM Encontrado: 320 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 15

Síntesis de ácido [1-(2-ciano-6-metoxibencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético [15a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [15a])



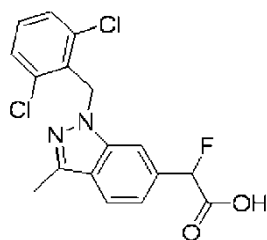
20 El compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó a partir del compuesto [28-3] (130 mg) de acuerdo con el método del proceso (1) en el Ejemplo 24.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,59 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 5,63 (2H, s), 3,76 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,45 (3H, s).

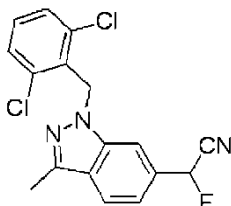
25 IEN-EM Encontrado: 336 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 16

Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]fluoroacético [16a] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [16a])



(1) Síntesis de [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]fluoroacetónitrilo [16a-1] (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto [16a-1])



5 El compuesto [9a-3] (34 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y a la solución se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (20  $\mu$ l) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color pardo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 6,17 (1H, d, J = 47,1 Hz), 5,77 (2H, s), 2,59 (3H, s).

(2) Síntesis de ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]fluoroacético [16a]

15 El compuesto [16a-1] (26 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml) y a la solución se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (16 mg) en forma de un sólido de color pardo.

20 RMN H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,97 (1H, d, J = 48,4 Hz), 5,77 (2H, s), 2,48 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: 367 [M+H]<sup>+</sup>

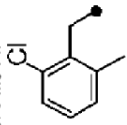
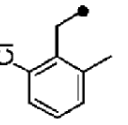
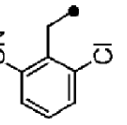
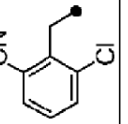
#### Aplicabilidad industrial

25 El compuesto representado por la fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención puede tener una excelente acción inhibitoria de URAT1 y por lo tanto puede reducir un nivel de ácido úrico en sangre, y por lo tanto son útiles como fármacos terapéuticos o fármaco profiláctico para una afección patológica asociada con ácido úrico en sangre tal como hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias o enfermedades cardíacas isquémicas.

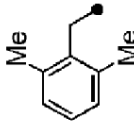
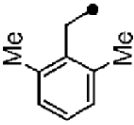
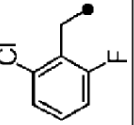
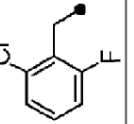
[Tabla 1]

		<p>(I)</p>									
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z		
Ejemplo 1	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH		
Ejemplo 2	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOK <sup>+</sup>		

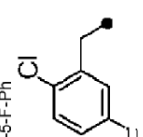
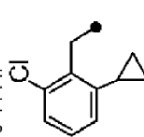
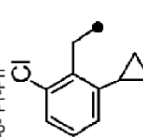
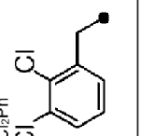
[Tabla 2]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 3	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 4	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
Ejemplo 5	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-CN-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 6	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-CN-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>

[Tabla 3]

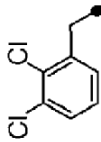
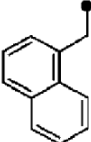
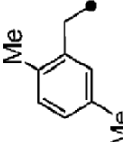
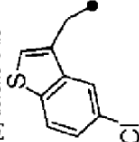
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 7	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>  Q<sup>1</sup>: Metileno  A<sup>1</sup>: 2,6-Me<sub>2</sub>Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 8	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>  Q<sup>1</sup>: Metileno  A<sup>1</sup>: 2,6-Me<sub>2</sub>Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
Ejemplo 9	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>  Q<sup>1</sup>: Metileno  A<sup>1</sup>: 2-Cl-6-F-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 10	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>  Q<sup>1</sup>: Metileno  A<sup>1</sup>: 2-Cl-6-F-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>

[Tabla 4]

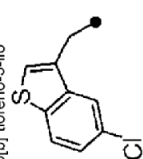
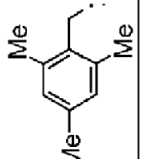
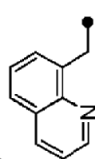
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 11	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-5-F-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 12	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-(P1-Ph) 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 13	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-(P1-Ph) 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO K <sup>+</sup>
Ejemplo 14	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,3-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH



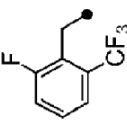
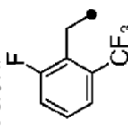
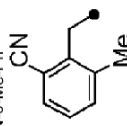
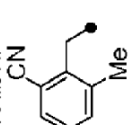
[Tabla 5]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 15	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,3-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOK <sup>+</sup>
Ejemplo 16	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Nafilien-1-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 17	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,5-Me <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 18	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 5-Clorobenzof[b]tieno-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

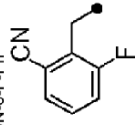
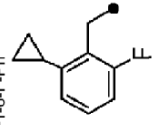
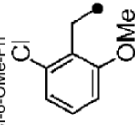
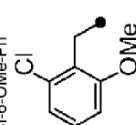
[Tabla 6]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 19	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 5-Clorobenzof[ <i>b</i> ]tiofeno-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
Ejemplo 20	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,4,6-Me <sub>3</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 21	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Quinolin-8-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

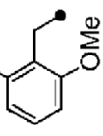
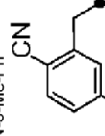
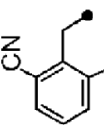
[Tabla 7]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
<p>Ejemplo 22</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-F-6-CF<sub>3</sub>-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
<p>Ejemplo 23</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-F-6-CF<sub>3</sub>-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO K <sup>+</sup>
<p>Ejemplo 24</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
<p>Ejemplo 25</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO K <sup>+</sup>

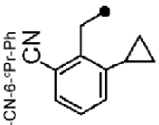
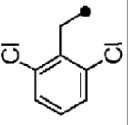
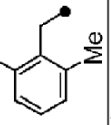
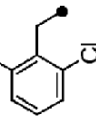
[Tabla 8]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 26	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-F-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 27	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Pr-6-F-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 28	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-OMe-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 29	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-OMe-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOK <sup>+</sup>

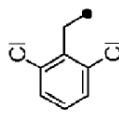
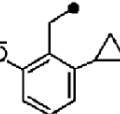
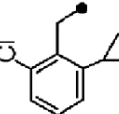
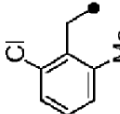
[Tabla 9]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 30	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-OMe-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 31	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-5-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 32	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-(Pr-Ph) 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

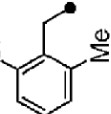
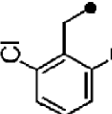
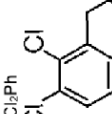
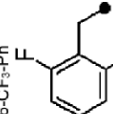
[Tabla 10]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 33	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6- <sup>o</sup> -Pr-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO K <sup>+</sup>
Ejemplo 34	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Átomo de cloro	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 35	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Átomo de cloro	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 36	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo trifluorometilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

[Tabla 11]

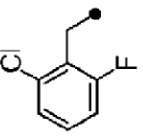
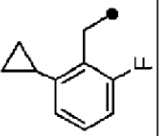
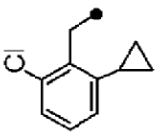
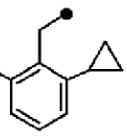
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 37	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 38	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6- <sup>o</sup> Pr-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 39	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6- <sup>o</sup> Pr-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO K <sup>+</sup>
Ejemplo 40	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

[Tabla 12]

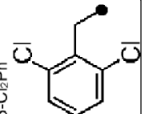
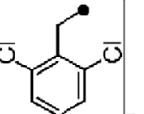

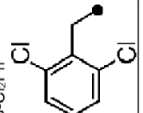
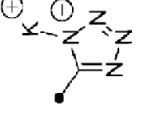
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 41	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
Ejemplo 42	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-F-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 43	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,3-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 44	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-F-6-CF <sub>3</sub> -Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH



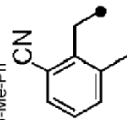
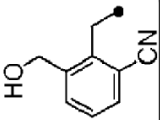
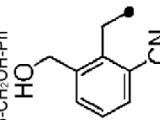
[Tabla 13]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 45	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-F-Ph 	Grupo etilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 46	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2- <sup>o</sup> Pr-6-F-Ph 	Grupo etilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 47	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6- <sup>o</sup> Pr-Ph 	Átomo de cloro	Átomo de nitrógeno	-N=	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 48	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6- <sup>o</sup> Pr-Ph 	Grupo trifluorometilo	Átomo de nitrógeno	-N=	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

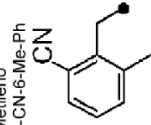
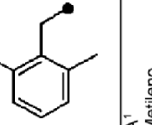
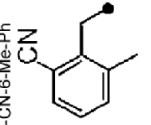
[Tabla 14]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 49	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	=CH-	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 50	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 51	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

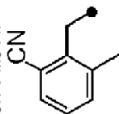
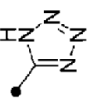
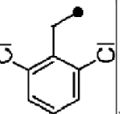
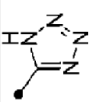
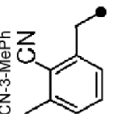
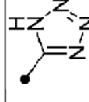
[Tabla 15]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
<p>Ejemplo 52</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Metino	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
<p>Ejemplo 53</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-CH<sub>2</sub>-OH-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
<p>Ejemplo 54</p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-CH<sub>2</sub>-OH-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOK <sup>+</sup>

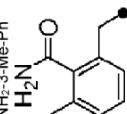

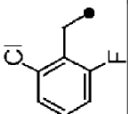

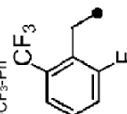

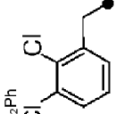

[Tabla 16]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 55	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo ciclopropilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 56	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo isopropilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 57	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Átomo de cloro	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

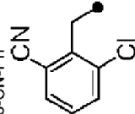
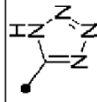
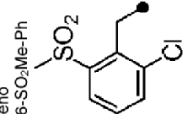
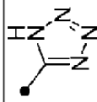
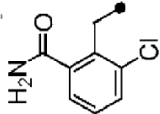
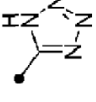
[Tabla 17]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 58	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 59	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 60	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-3-MePh 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

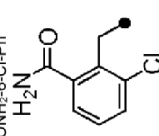
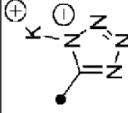
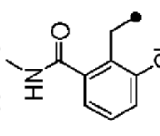
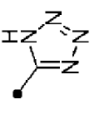
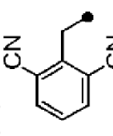
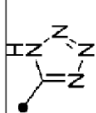
[Tabla 18]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 61	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CONH<sub>2</sub>-3-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 62	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-Cl-6-F-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 63	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-F-6-CF<sub>3</sub>-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 64	<p>-Q<sup>1</sup>-N<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2,3-Cl<sub>2</sub>-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 19]

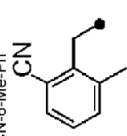
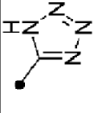
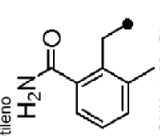
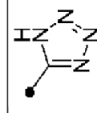
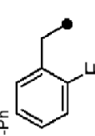
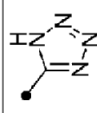
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 65	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-CN-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 66	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-SO <sub>2</sub> Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 67	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -6-Cl-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 20]

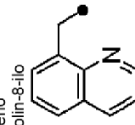
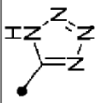
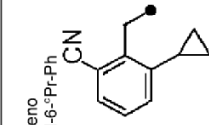
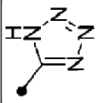
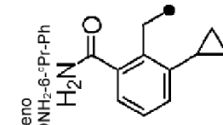
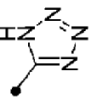
Ejemplo 68	<p><math>-Q^1-A^1</math>  <math>Q^1</math>: Metileno  <math>A^1</math>: 2-CONH<sub>2</sub>-6-Cl-Ph</p> 	R <sup>2</sup>	Grupo Metilo	W <sup>1</sup>	Átomo de nitrógeno	W <sup>2</sup>	Metino	W <sup>3</sup>	Metino	W <sup>4</sup>	Metino	X	Enlace Simple	Y	Enlace Simple	Z	
Ejemplo 69	<p><math>-Q^1-A^1</math>  <math>Q^1</math>: Metileno  <math>A^1</math>: 2-Cl-6-CONHMe-Ph</p> 	R <sup>2</sup>	Grupo Metilo	W <sup>1</sup>	Átomo de nitrógeno	W <sup>2</sup>	Metino	W <sup>3</sup>	Metino	W <sup>4</sup>	Metino	X	Enlace Simple	Y	Enlace Simple	Z	
Ejemplo 70	<p><math>-Q^1-A^1</math>  <math>Q^1</math>: Metileno  <math>A^1</math>: 2,6-(CN)<sub>2</sub>-Ph</p> 	R <sup>2</sup>	Grupo Metilo	W <sup>1</sup>	Átomo de nitrógeno	W <sup>2</sup>	Metino	W <sup>3</sup>	Metino	W <sup>4</sup>	Metino	X	Enlace Simple	Y	Enlace Simple	Z	



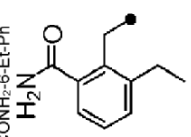
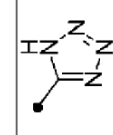
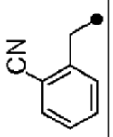
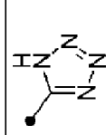
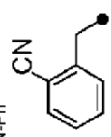
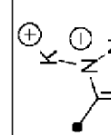
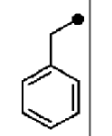
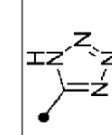
[Tabla 21]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 71	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 72	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 73	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-F-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

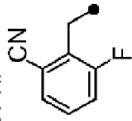

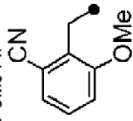

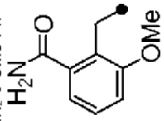

[Tabla 22]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>6</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 74	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: Quinolín-8-ilo</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 75	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6'-Pr-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 76	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CONH<sub>2</sub>-6'-Pr-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

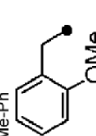
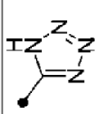
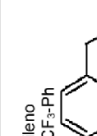
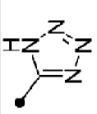
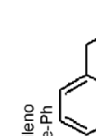
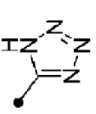
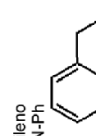
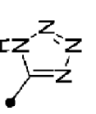
[Tabla 23]

Ejemplo 77	$R^1$ $-Q^1-A^1$ $Q^1$ : Metileno $A^1$ : 2-CONH <sub>2</sub> -6-Et-Ph 	$R^2$ Grupo Metilo	$W^1$ Atomo de nitrógeno	$W^2$ Metino	$W^3$ Metino	$W^4$ Metino	X Enlace Simple	Y Enlace Simple	Z 
Ejemplo 78	$-Q^1-A^1$ $Q^1$ : Metileno $A^1$ : 2-CN-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 79	$-Q^1-A^1$ $Q^1$ : Metileno $A^1$ : 2-CN-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 80	$-Q^1-A^1$ $Q^1$ : Metileno $A^1$ : Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

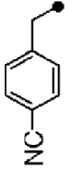
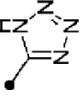
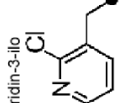
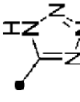
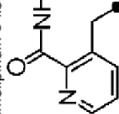
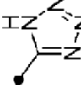
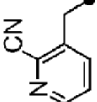
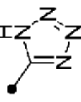
[Tabla 24]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 81	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-F-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrogeno	Meitino	Meitino	Meitino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 82	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-OMe-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrogeno	Meitino	Meitino	Meitino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 83	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -6-OMe-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrogeno	Meitino	Meitino	Meitino	Enlace Simple	Enlace Simple	

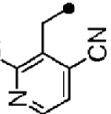
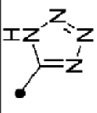
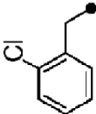

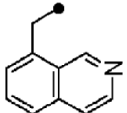

[Tabla 25]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 84	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-OMe-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 85	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-OCF<sub>3</sub>-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 86	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 87	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 3-CN-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

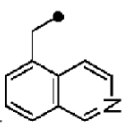
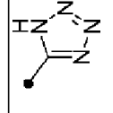
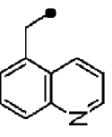
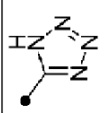
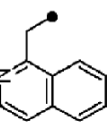
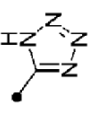
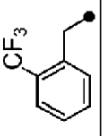
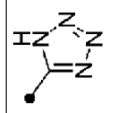
[Tabla 26]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 88	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 4-CN-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 89	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cloropiridin-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 90	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Carbamoilpiridin-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 91	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cianopiridin-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Metileno	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 27]

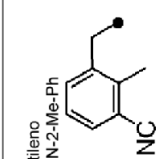
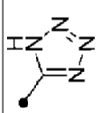
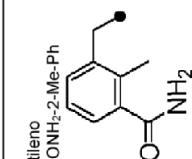
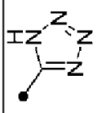
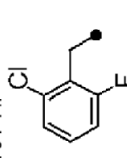
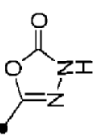
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 92	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cloro-4-cianopiridin-3-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilo	Metilo	Metilo	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 93	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-Cl-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilo	Metilo	Metilo	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 94	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Isoquinolin-8-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilo	Metilo	Metilo	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 28]

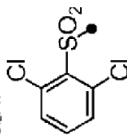
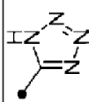
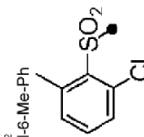
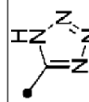
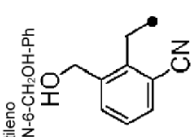
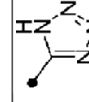
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 95	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Isoquinolin-5-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 96	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Quinolin-5-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 97	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : Isoquinolin-1-ilo 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 98	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CF <sub>3</sub> -Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	



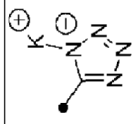
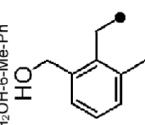
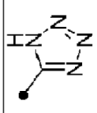
[Tabla 29]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 99	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 3-CN-2-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 100	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 3-CONH<sub>2</sub>-2-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 101	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-Cl-6-F-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilino	Metilino	Metilino	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 30]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 102	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : SO <sub>2</sub> A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 103	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : SO <sub>2</sub> A <sup>1</sup> : 2-Cl-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 104	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-CH <sub>2</sub> OH-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

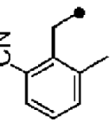
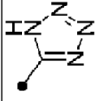
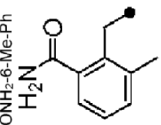
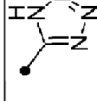
[Tabla 31]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 105	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-CH<sub>2</sub>OH-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 106	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CH<sub>2</sub>OH-6-Me-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	

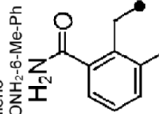
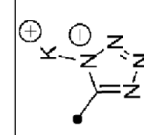
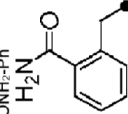
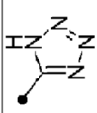
[Tabla 32]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 107	-O <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CH <sub>2</sub> CN-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 108	-O <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph 	Grupo Metilo	Atomo de nitrógeno	Metino	Metino	Atomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	

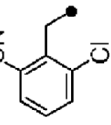
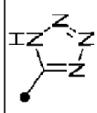
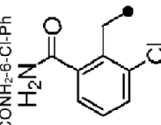
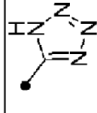
[Tabla 33]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 109	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilo	Metilo	Átomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 110	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metilo	Metilo	Átomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	

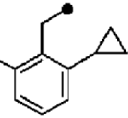
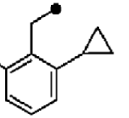
[Tabla 34]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>6</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 111	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Átomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 112	-Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CONH <sub>2</sub> -Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metileno	Metileno	Átomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 35]

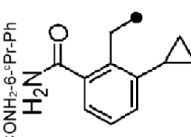
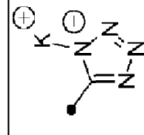
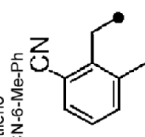
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 113	<p>-O<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-Cl-6-CN-Ph</p> 	Grupo Metilo	Atomo de nitrogeno	Metino	Metino	Atomo de nitrogeno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 114	<p>-O<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CONH<sub>2</sub>-6-Cl-Ph</p> 	Grupo Metilo	Atomo de nitrogeno	Metino	Metino	Atomo de nitrogeno	Enlace Simple	Enlace Simple	

[Tabla 36]

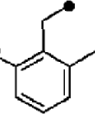
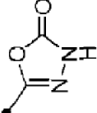
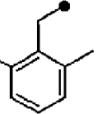
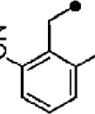
Ejemplo 115	<p>R<sup>1</sup></p> <p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>            Q<sup>1</sup>: Metileno            A<sup>1</sup>: 2-CN-6-(Pr-Ph)</p> 	R <sup>2</sup>	<p>Grupo Metilo</p>	W <sup>1</sup>	<p>Átomo de nitrógeno</p>	W <sup>2</sup>	<p>Metino</p>	W <sup>3</sup>	<p>Metino</p>	W <sup>4</sup>	<p>Átomo de nitrógeno</p>	X	Y	Z
Ejemplo 116	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>            Q<sup>1</sup>: Metileno            A<sup>1</sup>: 2-CONH<sub>2</sub>-6-(Pr-Ph)</p> 	R <sup>2</sup>	<p>Grupo Metilo</p>	W <sup>1</sup>	<p>Átomo de nitrógeno</p>	W <sup>2</sup>	<p>Metino</p>	W <sup>3</sup>	<p>Metino</p>	W <sup>4</sup>	<p>Átomo de nitrógeno</p>	X	Y	Z



[Tabla 37]

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 117	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CONH<sub>2</sub>-6<sup>-t</sup>-Pr-Ph</p> 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Átomo de nitrógeno	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 118	<p>-Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>                      Q<sup>1</sup>: Metileno                      A<sup>1</sup>: 2-CN-6-Me-Ph</p> 	Grupo etilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

[Tabla 38]

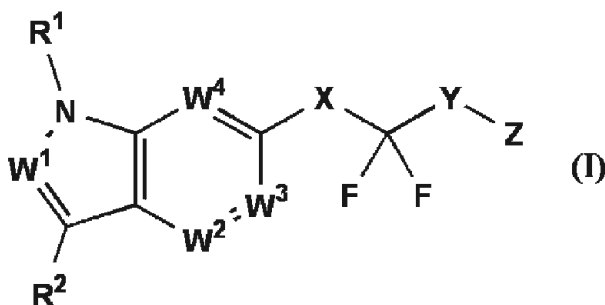
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W <sup>1</sup>	W <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	W <sup>4</sup>	X	Y	Z
Ejemplo 119 -Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo Metilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	
Ejemplo 120 -Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo difluorometilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH
Ejemplo 121 -Q <sup>1</sup> -A <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> : Metileno A <sup>1</sup> : 2-CN-6-Me-Ph 	Grupo hidroximetilo	Átomo de nitrógeno	Metino	Metino	Metino	Enlace Simple	Enlace Simple	COOH

## REIVINDICACIONES

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

la fórmula (I):

[Fórmula Química 1]



5 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> representa un grupo metileno;

10 A<sup>1</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un sustituyente seleccionado entre el siguiente <Grupo de sustituyentes M> o un grupo representado por la fórmula general: -Q<sup>2</sup>-A<sup>2</sup>;

15 Q<sup>2</sup> representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o grupo alquenileno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> (en donde la totalidad de cada uno de los 1 o 2 o more grupos metileno que constituye el grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> puede estar reemplazada independientemente con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo y/o el o los hidrógenos que constituyen el grupo o grupos metileno pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>);

20 A<sup>2</sup> representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclo alifático, un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el <Grupo de sustituyentes L> (en donde los dos sustituyentes opcionales adyacentes en el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar juntos para formar un grupo alquilenodioxo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>);

25 W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo metino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; a condición de que de 0 a 4 de W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> sean átomos de nitrógeno;

X e Y son cada uno un enlace sencillo;

Z representa COOH;

en donde el <Grupo de sustituyentes L> y el <Grupo de sustituyentes M> se definen de la siguiente manera:

30 <Grupo de sustituyentes L>:

35 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcocarbonilo C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo alcanoilo C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo aquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo di-alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquilcarbamoilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo di-alquilcarbamoilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcanoilamino C<sub>2</sub> a C<sub>13</sub>, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo alcocarbonilamino C<sub>2</sub> a C<sub>13</sub>, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> y un grupo cianoalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>

<Grupo de sustituyentes M>:

5 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo alcanóilo C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo aquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo di-alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquilcarbamoilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo di-alquilcarbamoilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcanoilamino C<sub>2</sub> a C<sub>13</sub>, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> y un grupo alcóxicarbonilamino C<sub>2</sub> a C<sub>13</sub>; y

excepto porque la fórmula (I) representa:

- 10 ácido [1-(2,6-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 [1-(2,6-Diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacetato potásico;  
 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indol-6-il]difluoroacético;  
 ácido [1-(2-ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 [1-(2-Ciano-6-hidroximetilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il] difluoroacetato potásico;
- 15 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-ciclopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-isopropil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 ácido [3-cloro-1-(2-ciano-6-metilbencil)-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-etil-1H-indazol-6-il]difluoroacético;  
 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-difluorometil-1H-indazol-6-il]difluoroacético; y
- 20 ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-hidroximetil-1H-indazol-6-il] difluoroacético.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo o un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

25 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde A<sup>1</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo naftilo opcionalmente sustituido, un grupo quinolilo opcionalmente sustituido, un grupo isoquinolilo opcionalmente sustituido, un grupo isoindolilo opcionalmente sustituido o un grupo benzotienilo opcionalmente sustituido.

30 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>2</sup> es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo o un átomo de cloro.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde W<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son cada uno un grupo representado por la fórmula general: =CH-.

35 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido [1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido [1-(2,3-diclorobencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético.

40 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido difluoro[1-(2-fluoro-6-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]acético.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido [1-(2-ciano-6-metilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético.

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido [1-(2-ciano-6-ciclopropilbencil)-3-metil-1H-indazol-6-il]difluoroacético.

45 12. Un inhibidor de URAT1 que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

13. Un agente reductor del nivel de ácido úrico en sangre que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
14. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5
15. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en donde la afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre se selecciona entre el grupo que consiste en hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias y enfermedades cardíacas isquémicas.
- 10
16. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en donde la afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre es hiperuricemia.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una afección patológica asociada con el ácido úrico en sangre.
- 15
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de hiperuricemia, ganglio gotoso, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, riñón gotoso, urolitiasis, trastorno de la función renal, enfermedades de las arterias coronarias o enfermedades cardíacas isquémicas.